Aus der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere
der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. L. F. Müller

QUANTITATIVE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE OSMOTISCHE RESISTENZ DER ERYTHROZYTEN DES HUNDES

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
K l a u s V o i g t
Tierarzt aus Strehla

Berlin 1961
Journal-Nr. 324

Aus der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere
der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. L. F. Müller

QUANTITATIVE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE OSMOTISCHE RESISTENZ DER ERYTHROZYTEN DES HUNDES

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
K l a u s V o i g t
Tierarzt aus Strehla

Berlin 1961
Journal-Nr. 324

Aufgabe

Die Prüfung der Widerstandsfähigkeit von roten Blutkörperchen gegenüber hypotonischen Salzlösungen ist seit mehr als achtzig Jahren bekannt. In dieser Zeit sind zahlreiche Untersuchungen beim Menschen und bei fast allen Haus- und Laboratoriumstieren, darunter auch Hunden, durchgeführt worden; jedoch wurden dabei wenige Ergebnisse von klinischem Wert erzielt. Das hat sicher zum Teil an den angewandten Untersuchungsmethoden gelegen. Erst in neuerer Zeit hat WILBRANDT, 1955 (102) angegeben, daß die klinischen Methoden der osmotischen Resistenzbestimmung unzuverlässig und wenig ergiebig sind. Das ist ein Mangel, weil bei einigen Krankheiten Veränderungen der Erythrozytenresistenz zu vermuten sind. Daher sollte die osmotische Resistenz der Erythrozyten des Hundes gegenüber hypotonischen Kochsalzlösungen mit einem quantitativen Verfahren geprüft werden.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546826_0050

Schrifttum

1. Definitionen: Osmose, Hämolyse, Resistenz

Von zwei Lösungen, die sich in der Konzentration des gelösten Stoffes unterscheiden, durchdringt das Lösungsmittel der schwächeren Lösung solange die konzentriertere, bis Konzentrationsausgleich erreicht ist. Der Vorgang wird als Diffusion bezeichnet. Sind die beiden Lösungen durch eine Membran voneinander geschieden, die nur für das Lösungsmittel durchlässig (semipermeabel) ist, so dringt Lösungsmittel durch diese Wand hindurch und das Volumen auf seiten der ursprünglich konzentrierteren Lösung nimmt zu. Die Diffusion durch eine semipermeable Membran wird O s m o s e genannt. Durch die Vergrößerung des Volumens kommt es zu einseitig steigendem Druck, dem osmotischen Druck. Sein Verhalten wird wiedergegeben im van't Hoff schen Gesetz:

$$P = \frac{n}{v} \cdot RT$$

d.h. der osmotische Druck P einer verdünnten Lösung steigt mit der Zahl n der in ihr gelösten Moleküle und der absoluten Temperatur T und er sinkt mit zunehmendem Volumen v der Lösung. R ist die Gaskonstante (=0,0821). Dabei darf, worauf SCHATZMANN, 1955 (72) aufmerksam gemacht hat, nicht verkannt werden, daß der osmotische Druck die Folge des Vorganges ist, nicht aber die Ursache. Er wirkt ihm sogar entgegen.

H ä m o l y s e ist der Austritt von Blutfarbstoff aus dem Erythrozyten. Wenn diesem Vorgang osmotische Ursachen zugrunde liegen (osmotische Hämolyse), kann er nach WILBRANDT, 1953 (101) mit dem erwähnten Osmose-Gesetz erfaßt werden. Dabei müssen allerdings Abweichungen durch die Einführung eines Korrekturfaktors berücksichtigt werden. Diese Meinung ist in neuester Zeit von WILLIAMS, FORDHAM, CHRISTOPHER, HOLLANDER und WELT, 1959 (103) unterstrichen worden, die angeben, daß sich der Erythrozyt nach Korrektur des van't Hoff schen Gesetzes wie ein perfektes Osmometer verhält. Nach verschiedenen Gesichtspunkten korrigierte Formeln für das osmotische Verhalten der Erythrozyten hat PONDER, 1948 (62) entwickelt.

Als R e s i s t e n z wird der Widerstand bezeichnet, den rote Blutkörperchen einem hämolytischen Einfluß entgegen-

setzen. Osmotische Resistenz bzw. osmotische Hämolyse kann beobachtet werden, wenn Erythrozyten einem hypotonen Milieu ausgesetzt sind. Im anglo-amerikanischen Schrifttum wird überwiegend der Begriff Fragilität gebraucht. Diese drückt das Gegenteil von Resistenz aus; hohe Fragilität entspricht niedriger Resistenz und umgekehrt. Als beginnende Hämolyse (d.i. ungefähr Minimalresistenz) wird die Salzkonzentration angegeben, in der erstmalig Hämoglobin aus den Erythrozyten freigeworden ist. Komplette Hämolyse (d.i. ungefähr Maximalresistenz) wird die Konzentration genannt, in der gerade alle Erythrozyten hämolysiert sind. Die Differenz dieser beiden Kriterien (also das Konzentrationsgefälle zwischen ihnen) drückt die Resistenzbreite aus, die (bei Verwendung einer Serie verschieden konzentrierter Salzlösungen zur Resistenzbestimmung) als Röhrchenzahl angegeben wird.

2. Methoden zur Prüfung der osmotischen Erythrozytenresistenz

Die alte Methode von HAMBURGER, 1883 (29) zur Prüfung der osmotischen Resistenz der Erythrozyten, bei der einer Serie unterschiedlich konzentrierter, hypotonischer Salzlösungen Blut zugegeben wird, ist in der hämatologischen Praxis heute noch von Bedeutung. Die Ablesung erfolgt dabei optisch, indem die Resistenzgrenzen dadurch bestimmt werden, daß die niedrigste Salzkonzentration festgestellt wird, bei der keine Hämolyse auftritt (Minimalresistenz) und die höchste Konzentration, bei der noch einige nichthämolysierte Zellen zu erkennen sind (Maximalresistenz). Die Ausführung dieser Methode erfordert einen Aufwand an Zeit und Material, der grösser ist als bei den meisten anderen hämatologischen Untersuchungen. Das ist eine Ursache dafür, daß die Resistenzuntersuchung nur zögernd Eingang in die klinischen Laboratorien gefunden hat und auch heute noch nicht überall durchgeführt wird. Andererseits ist dies der Grund für das Streben nach neuen Möglichkeiten der osmotischen Resistenzprüfung gewesen.

SIMMEL, 1923 (79) hat eine "Zählmethode" beschrieben, bei der mit einer Lösung gearbeitet wird, deren chemische Zusammensetzung den Verhältnissen im Blutplasma weitgehend entspricht. Er stellt zunächst mit einem der üblichen Zählver-

fahren die Erythrozytenzahl in dem zu untersuchenden Blut fest. Dann werden in verschiedene Blutzählpipetten gleiche Mengen Blut aufgezogen. Durch Nachziehen gleicher Mengen unterschiedlich konzentrierter Salzlösungen in die einzelnen Pipetten werden verschiedene Hämolysegrade erzielt, die durch Zellzählung definiert werden.

Von COHNREICH, 1926 (10) ist die "Schriftprobenmethode" ausgearbeitet worden. Sie hat folgendes Prinzip: Es wird mit zwei Lösungen von 0,4% NaCl und 0,2% NaCl gearbeitet. In die 0,4%ige Lösung wird Blut gegeben und umgeschwenkt. Dann wird das durchsichtige Glasgefäß vor eine gut beleuchtete Schrift gebracht und so viel von der 0,2%igen Lösung aus einer Pipette zugetröpft, bis die Schrift durch die entstehende Lösung gerade lesbar wird, dies ist beim Eintritt vollständiger Hämolyse der Fall. Damit ist der Punkt der Maximalresistenz, die bei dieser Methode allein bestimmt wird, erreicht. Die NaCl-Konzentration läßt sich aus den dazu verwendeten Lösungsmengen errechnen.

Ein Verfahren, das VON LIMBECK entwickelte, hat FRENCKELL, 1927 (22) angegeben. Es zeichnet sich dadurch aus, daß dabei das Blut kaum denaturiert wird. Das Blut tropft aus der punktierten Vene direkt in die verschiedenen Kochsalzlösungen. Nach 18stündigem Stehen bei Zimmertemperatur kann die Resistenz abgelesen werden.

Bei der Resistenzprüfung nach CREED, 1938 (12) wird der Hämolysegrad in den einzelnen Röhrchen der Serie von Kochsalzlösungen bestimmt durch Vergleichen mit den Lösungen einer Standardfarbserie.

HOPPS und SHILDELER, 1947 (34) haben folgende quantitative Methode mitgeteilt: Einer Serie Glasröhrchen werden je 0,3 ml einer 10%igen Erythrozytensuspension in 0,86%iger Kochsalzlösung so zugesetzt, daß Konzentrationen von 0,2% bis 0,86% entstehen (Differenzen 0,05%). Die Serie bleibt zwei Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Danach wird sie fünfzehn Minuten lang zentrifugiert. Das freigewordene Hämoglobin wird in 0,5 ml des Überstehenden mit einem photoelektrischen Colorimeter bestimmt (Leerwert ist Überstehendes in der 0,86%igen Lösung, 100%-Wert ist Überstehendes in 0,1%iger Natriumbikarbonatlösung).

Von JACOBS, STEWART, BROWN und KIMMELMANN, 1949 (35) ist

ein eleganter Weg beschritten worden. Im Photometer wird der Verlauf der Hämolyse in einer bestimmten hypotonen Kochsalzlösung verfolgt und die Verlaufskurve registriert. So erübrigt sich die Verwendung einer ganzen Serie verschiedener Lösungen.

3. Bau des Erythrozyten und Hämolysetheorien

Von jeher hat bei Untersuchungen über Hämolyse die Frage, wie dieser Vorgang im einzelnen abläuft, eine bedeutende Rolle gespielt. Lange Zeit beruhten die Deutungen des Phänomens allein auf Rückschlüssen aus dem osmotischen Verhalten der Erythrozyten. In den letzten Jahrzehnten ermöglichte die direkte Beobachtung mit dem Elektronenmikroskop eine sichere Einsicht. Verschiedene Theorien sind aufgestellt und z.T. wieder verworfen worden. Völlige Klarheit über die Zusammenhänge aller Einzelerscheinungen besteht auch heute noch nicht. Einigkeit herrscht in der Meinung, daß der Mechanismus der Hämolyse eng verknüpft ist mit dem Aufbau der Erythrozyten. Vor allem zwei Anschauungen über die Struktur der roten Blutzelle haben sich durchgesetzt. Einmal wird der Erythrozyt als ein schwammartiges, mit Hämoglobin gefülltes Stroma angesehen, zum anderen als ein Hämoglobin enthaltender Ballon. Bei Annahme des ersteren ließen sich nach SCHILLING, 1956 (74) verschiedene Hämolyseerscheinungen mit Stromakontraktionen, die zum Auspressen des Hämoglobins führen, erklären. Die zweite Meinung nimmt das Bestehen einer Membran an, sie trägt damit dem osmotischen Verhalten des Erythrozyten mehr Rechnung. Durch die neueren Forschungen - insbesondere die elektronenoptischen - hat sich das Vorhandensein einer echten Hülle beweisen lassen. So hat WAUGH, 1950 (96) die Membrandicke des Säugererythrozyten zu 100-250 Å bestimmt. Nach TANNO und SAITO, 1951 (90) ist die Hülle 10 µm dick, nach LATTA, 1952 (45) 140 Å, stellenweise aber bis 1000 Å, nach WOLPERS und ZWICKAU, 1942 (106) 20-30 µm, nach RUHENSTROTH-BAUER und SCHMIDT, 1954 (70) 150-250 Å und nach SCHEUNERT und TRAUTMANN, 1957 (73) 14 µm. Über die Zusammensetzung der Erythrozytenmembran sind folgende Angaben gemacht worden. WINKLER und BUNGENBERG DE JONG, 1941 (104) fanden die Erythrozytenhaut sechsschichtig. Sie haben ein Modell vom molekularen Aufbau

der Schichten entworfen. Danach besteht die äußerste Schicht aus parallel angeordneten Ketten von Phospholipoiden, die nächste aus Phosphatgruppen, die dritte aus kationischen Gruppen des Cholins oder Kationen, die mit Phospholipoidsäuren im Gleichgewicht stehen, die vierte Schicht besteht aus Stromatinmolekülen (120 Å lange Stäbe), an fünfter Stelle folgt eine Ionenschicht und die innerste Schicht wird gebildet von 280 Å langen Hämoglobinmolekülen. WILBRANDT, 1953 (101) ist der Meinung, daß die Membran aus zwei Lamellen besteht, von denen die äußere eine größere Oberflächenspannung hat als die innere, wodurch sich verschiedene chemisch ausgelöste Hämolysen mit Änderung der Oberflächenspannung der Erythrozytenhülle erklären ließen. Nach WAUGH, 1950 (96) ist die Erythrozytenmembran aus Lipoiden und Protein im Verhältnis 1:1 aufgebaut.

Wenn heute das Vorhandensein einer Membran als sicher anzusehen ist, so wird dadurch das Bestehen eines Stromas nicht ausgeschlossen. Ein solches wird von der Mehrzahl der Autoren angenommen. Der nach vollständiger Hämolyse von den Erythrozyten verbleibende Rest wird dafür angesehen. VON BOROS, 1960 (7) gibt den Anteil des Stromas am Erythrozyten zu zwei Prozent an. Es besteht nach seiner Mitteilung aus Eiweiß und Lipoiden. Der Erythrozyt hat nach VON BOROS einen Wassergehalt von 57-58% und eine Trockenmasse von 42-43%. Das Hämoglobin macht vier Fünftel der Trockenmasse aus. Der Hämoglobingehalt ist dem Zellvolumen proportional. PROVENZALE, 1941 (66) gibt den Wassergehalt der Blutkörperchen von gesunden Menschen mit 66,6% (63,9-69,1) an. Auf Grund elektronenoptischer Untersuchungen äußert sich JUNG, 1950 (38) über den Erythrozyteninhalt wie folgt: Das Hämoglobin ist in der Blutzelle echt gelöst, und zwar zu 30-35 g% (etwas differierend je nach Tiergattung) des Gesamtinhaltes. Das ist die für den Sauerstofftransport günstigste Menge. Sie wird ziemlich konstant gehalten. Steigt die Hämoglobinmenge in der Zelle, so bleibt die Konzentration gleich, d.h. der Gesamtinhalt steigt Das Hämoglobinmolekül liegt frei rotierend in der Zelle vor. Im Blutkörperchen ist so viel Hämoglobin eingelagert, wie für die Reaktionen optimal ist. Die äußere Form der Zelle wird durch den Hämoglobingehalt wesentlich mitbestimmt.

PONDER, BESSIS und BRICKA, 1952 (63) haben bei elektronenoptischen Untersuchungen festgestellt, daß Scheibenerythrozyten das Hämoglobin in den Randbezirken, Kugelerythrozyten dagegen im gesamten Zellraum haben. Die verschiedenen Zellformen hatten diese Forscher bei unterschiedlichen Hypotoniegraden gewonnen.

Während früher geglaubt wurde, dem Hämoglobinaustritt bei osmotischer Hämolyse müsse ein Platzen der Membran vorausgehen, wird diese Anschauung nach neueren Untersuchungen nicht mehr vertreten. Nach der D i s s o z i a t i o n s t h e o r i e von LINDEMANN, 1949 (46) geht beim Einbringen von Erythrozyten in hypotonische Salzlösungen etwa folgendes vor sich: Die ursprünglich scheibenförmigen Zellen nehmen Kugelform an, bevor Hämoglobin austritt. Das Hämoglobin dringt danach durch die mechanisch intakte Membran nach außen. Zu dieser Erkenntnis gelangte LINDEMANN vor allem durch elektronenmikroskopische Untersuchungen. Der eigentlichen Hämolyse geht eine Alteration der Membran voraus. Zugleich liegt eine Zustandsänderung des Hämoglobins in der Zelle vor, der besondere Bedeutung zuzukommen scheint. Wahrscheinlich dissoziiert der Blutfarbstoff in eine diffusible Form und kann so die für Proteinmoleküle von Serumeiweißgröße permeable Membran passieren. In ähnlichem Sinne hat sich WILBRANDT, 1953 (101) geäußert. Er fand, daß die kritische Hämolyseform der Zelle nahezu Kugelgestalt ist und daß die Membran bei der Hämolyse nicht einreißt. Er teilt ferner mit, daß die Dauer des Hämoglobinaustritts (fading time im amerikanischen Schrifttum) nur wenige Sekunden beträgt. Auch PONDER, 1948 (62) sagt, daß der Hämoglobinaustritt aus dem Erythrozyten momentan erfolgt, wodurch der Vorgang schwierig zu beobachten ist. Gegen eine Deutung der Hämolyse als einfache Schwellung mit nachfolgendem Platzen wendet sich GÜNTHER, 1941 (27). Er vertritt den Standpunkt, daß es sich bei dem Ablauf des Vorganges um eine mehr oder weniger weitgehende Entmischung von Proteingerüst, Fettsubstanzen und Hämoglobin handelt. LATTA, 1952 (45) hat bei elektronenmikroskopischen Untersuchungen an in destilliertem Wasser aufgeschwemmten roten Blutkörperchen gefunden, daß diese bei der Hämolyse in ihrer Oberfläche Veränderungen von kleinen Unregelmäßigkeiten bis zu grossen Löchern erkennen lassen. Bei Hämolyse in hypotonischer

Kochsalzlösung entstanden keine sichtbaren Veränderungen.

Großes Interesse ist weiterhin der Frage entgegengebracht worden, ob die Hämolyse immer zum vollständigen Hämoglobinverlust der Zelle führt (totale Hämolyse) oder ob auch ein Teilaustritt von Hämoglobin aus dem einzelnen Erythrozyten vorkommt (partielle Hämolyse), mit anderen Worten, ob die Hämolyse dem Alles oder Nichts-Gesetz folgt. WILBRANDT, 1945 (98) und LINDEMANN, 1949 (48) bejahen das Vorkommen partieller Hämolyse. Danach stuft sich die Hämolyse sowohl durch die Zahl der betroffenen Zellen als auch durch die Menge des vom einzelnen Erythrozyten freigesetzten Hämoglobins ab. JUNG, 1952 (39) hat in Versuchen gefunden, daß das Resthämoglobin bei Hämolysen weniger in teilhämolysierten Erythrozyten als vielmehr in denen, die überhaupt nicht von Hämolyse betroffen sind, zu finden ist. Bei ihren Untersuchungen haben GERBSTÄDT und SCHMERSO, 1954 (26) festgestellt, daß die freigesetzte Hämoglobinmenge immer der Zahl der hämolysierten Erythrozyten entsprach. Allerdings konnten sie partielle Hämolyse bei der von ihnen angewandten Untersuchungsmethodik nicht sicher ausschließen.

Untersuchungen darüber, ob die Hämolyse ein reversibler Vorgang ist, sind ebenfalls angestellt worden. So haben BETKE und KLEIHAUER, 1956 (5) aus Hypotonie-Hämolysen erhaltene und anschließend gewaschene Erythrozytenstromata in konzentrierte Hämoglobinlösungen gebracht, wobei sie fanden, daß die Zellreste wieder Blutfarbstoff aufnahmen. Nach Angabe dieser Autoren wird die Erythrozytenmembran im hypotonen Milieu in beiden Richtungen für Hämoglobin durchlässig.

Wenn oben erwähnt wurde, daß die Hämolyse momentan abläuft, so bezieht sich das allein auf den eigentlichen Hämoglobinaustritt. Diesem geht aber ein längeres Stadium voraus, in dem Veränderungen am Erythrozyten ablaufen, die die Hämolyse vorbereiten. Darunter fällt z.B. die genannte Formänderung der Zelle. Mit ihr geht eine Volumenvergrößerung parallel. HOFFMAN, 1958 (31) nennt das Volumen, bei dem aus osmotischen Gründen die Membran für Hämoglobin durchlässig wird, "hämolytisches Volumen". Es ist ziemlich konstant und beträgt beim gesunden Menschen das 1,54-1,75Fache vom normalen Erythrozytenvolumen.

4. Einflüsse auf die Erythrozytenresistenz

Die osmotische Resistenz der Erythrozyten ist bei den verschiedenen Tiergattungen unterschiedlich. HACEK, 1935 (28) hat bei Untersuchungen an den wichtigsten Haustiergattungen gefunden, daß die Minimalresistenz je nach Tiergattung schwankt von 0,80 bis 0,46% NaCl und die Maximalresistenz von 0,66 bis 0,32% NaCl. Beim Hunde stellte er an 20 Tieren eine durchschnittliche Resistenzlage von 0,58:0,42 fest. Nach ALBRITTON, 1952 (1) ist die durchschnittliche osmotische Resistenz der Hundeerythrozyten 0,45:0,36% NaCl. SCHOLL, 1960 (78), der 20 klinisch gesunde Hunde untersucht hat, gibt 0,54:0,41% NaCl an. Zu erwähnen ist, daß nach Ansicht mancher Untersucher die alleinige Bestimmung der Resistenzgrenzen nur wenig über das osmotische Verhalten der gesamten Zellpopulation aussagt. So DE VRIES, 1941 (93), wenn er die Aufstellung einer Resistenzkurve für wichtiger hält. DARNIS, 1952 (15) konnte eine von anderer Seite behauptete Sonderstellung des Hundes in den Hämolysewerten nicht bestätigen.

Wie sich bei Resistenzprüfungen an mehreren klinisch gesunden Tieren einer Gattung jederzeit feststellen läßt, unterscheiden sich deren Erythrozyten in ihrer osmotischen Resistenz z.T. erheblich. So fand HACEK, 1935 (28) bei 20 Hunden Schwankungen der Minimalresistenz von 0,58-0,50% NaCl und Schwankungen der Maximalresistenz von 0,46-0,40% und SCHOLL, 1960 (78) ebenfalls beim Hunde solche von 0,60-0,50% und 0,46-0,36%. Das ist nicht verwunderlich angesichts der Tatsache, daß die Resistenz von vielen Faktoren des physiologischen Geschehens - auf einige davon wird weiter unten eingegangen - beeinflußt wird. Diese Einflüsse sind auch ein Grund dafür, daß bei den Resistenzuntersuchungen häufig sich widersprechende Ergebnisse erzielt werden bzw. die Ergebnisse oft nicht klinisch eindeutig auszulegen sind. Zu der Frage, ob G e s c h l e c h t s u n t e r s c h i e d e in der osmotischen Resistenz beim Hunde bestehen, hat ROCHE, 1954 (69) die Angabe gemacht, daß bei seinen Untersuchungen männlicher und weiblicher Tiere ein Geschlechtsunterschied nicht festzustellen war. Bei den von ihm gleichzeitig durchgeführten mechanischen Resistenzprüfungen ergab sich bei männlichen Hunden eine höhere Resistenz als bei weiblichen. Auch

ist untersucht worden, inwieweit das L e b e n s a l t e r bestimmend für die Resistenz der Blutzellen ist. SJÖSLIN, 1954 (80) schreibt, daß beim Kind die osmotische Resistenz höher ist als beim Erwachsenen. Für die mechanische Resistenz dagegen geben SCHLOMKA und CHRISTIANI, 1958 (75) an, daß diese mit zunehmendem Alter der untersuchten Personen stieg. Über die Verhältnisse beim Hund liegt eine ältere Mitteilung von TAKAGI, 1923 (89) vor. Danach haben junge Hunde im Alter bis zu drei Monaten und auch Föten eine erhöhte Maximalresistenz und somit eine größere Resistenzbreite. Darüber, ob bei Hunden signifikante R a s s e u n t e r s c h i e d e in der osmotischen Resistenz bestehen, konnte der Literatur nichts entnommen werden.

Wenn, wie erwähnt wurde, die osmotische Resistenz der Erythrozyten von vielen physiologischen Faktoren mitbestimmt wird, dann sind auch i n d i v i d u e l l e R e s i s t e n z s c h w a n k u n g e n zu erwarten. DE VRIES, 1941 (93) gibt für den Menschen an, daß die Resistenz bei einem Individuum an verschiedenen Tagen schwankt.

Als erster soll LANG, 1902 (44) auf die u n t e r s c h i e d l i c h e o s m o t i s c h e R e s i s t e n z d e r Z e l l e n e i n e r B l u t k ö r p e r c h e n p o p u l a t i o n hingewiesen haben. Seither haben zur Klärung der hierfür in Frage kommenden Zusammenhänge viele Untersuchungen und Diskussionen stattgefunden. Besonderes Interesse ist der Frage entgegengebracht worden, welcher Zusammenhang zwischen Z e l l a l t e r und Resistenz besteht. Die meisten Autoren vertreten den Standpunkt, daß jüngere Erythrozyten und besonders Retikulozyten resistenter sind gegen hypotonische Salzlösungen als ältere. Zu diesen gehören SNAPPER, 1912 (81), SIMMEL, 1923 (79), MOND, 1927 (56), SSERAFIMOW, 1936 (83), BERÁNEK, 1939 (4), SCHEUNERT und TRAUTMANN, 1957 (73), BORNEMANN und KNOBLOCH, 1958 (6), JAFFÉ, 1958 (37), MARKS und JOHNSON, 1958 (53) und HOFFMAN, 1959 (32). Speziell für den Hund vertreten CRUZ und JUNQUEIRA, 1953 (13) diese Ansicht. Der Meinung, daß ältere Zellen resistenter sind als jüngere, sind FIASCHI und BEDINI, 1940 (21), SJÖSLIN, 1954 (80) und bezüglich des Hundes STEPHENS, 1940 (85). Nach PRANKERD, 1958 (65), der ebenso wie einige der zuerst genannten Untersucher bei seinen Versuchen Zellen

mit radioaktivem Eisen (Fe^{59}) markiert hat, sind Erythrozyten verschiedenen Zellalters gleichresistent. Jedoch nach 24stündiger Inkubation bei 37 Grad Celsius erweisen sich junge Zellen als resistenter. GERBSTÄDT, 1953 (25) schließlich sagt, daß der Einfluß des Zellalters auf die osmotische Resistenz nicht bewiesen sei. Aus alledem geht hervor, daß über diesen Punkt bis in die jüngste Zeit keine einheitliche Meinung besteht.

Nach ausgiebiger Blutentziehung ist mit einer Steigerung des Anteils junger Erythrozyten im Blut zu rechnen. Daher sind Resistenzprüfungen nach A d e r l a ß im Zusammenhang mit der Frage nach der Beziehung zwischen Zellalter und osmotischer Resistenz von besonderer Bedeutung. Eine Steigerung der osmotischen Resistenz der Erythrozytenpopulation nach Aderlaß geben folgende Autoren an: SWJATSKAJA, 1926 (88), WIRTH, 1950 (105), DAVIS, BIGELOW und ALPEN, 1955 (16) und für den Hund SCHOBER, 1937 (77) und SCHOLL, 1960 (78). CONSTANZO, 1939 (11) fand, daß beim Hund nach Entzug von einem Zehntel bis einem Achtel der errechneten Gesamtblutmenge eine Resistenzerhöhung um 0,05% NaCl zu verzeichnen ist. Auch die gegenteilige Ansicht wird vertreten. So sah BERANEK, 1939 (3) an durch Blutentzug anämisierten Kaninchen trotz Zunahme der Retikulozytenzahl kein Ansteigen der osmotischen Resistenz. Bei Aderlaß-Versuchen an Hunden stellte STEWART, 1950 (86) eine geringere osmotische Resistenz neugebildeter Erythrozyten im Verhältnis zur gesamten Zellpopulation fest. Die mechanische Resistenz dagegen fand er bei jungen Zellen größer als bei alten. Hier sei noch etwas gesagt über die beim Aderlaß z u e n t z i e h e n d e B l u t m e n g e . Bezüglich der Blutmenge, die einem Hunde zur Erzielung einer starken Aderlaß-Anämie zu entziehen ist, empfiehlt STIEGER, 1928 (87) folgendes Vorgehen: Am ersten Tag werden 30 ml Blut/kg Körpergewicht entzogen, am zweiten Tag nochmals 30 ml und am 15. Tag 20 ml (Höchstmenge).

Über die Beziehungen zwischen Blutzellenresistenz und körperlicher A r b e i t sind wiederholt Veröffentlichungen erschienen. WIRTH, 1950 (105) sagt, daß Arbeit die osmotische Resistenz zunächst vermindert, worauf aber bald eine Erhöhung folgt. Bei Untersuchungen an Sportlern und trainierten Hunden

stellte THÖMER, 1930 (92) fest, daß Körperarbeit bei Mensch und Hund die osmotische Resistenz leicht erhöht. Nach RELWICZ, 1939 (68), der Hunde in einer Tretmühle laufen ließ, hat kurze leichte Arbeit keinen Einfluß auf die Resistenz, Arbeit bis zur Erschöpfung führt zu Steigerung der Maximalresistenz.

PETRÁNYI, 1927 (59) fand unter anderem beim Hund eine Resistenzsteigerung bis 14 Stunden nach Nahrungsaufnahme. Eiweiß und Eiweißfettstoffe hatten die größte Wirkung. Hyperglykämie durch perorale Glukosegabe führt, wie KVAPIL, 1941 (42) angibt, beim Hunde zu früherem Eintreten der Hämolyse und damit zu Resistenzverbreiterung.

Brunst, Trächtigkeit und Kalbung haben beim Rinde nach BRAUN, 1925 (8) folgenden Einfluß auf die osmotische Resistenz: Brunst steigert die Resistenz, die nach Konzeption den erhöhten Wert behält bis zum dritten Trächtigkeitsmonat. Dann folgt Abnahme bis kurz vor dem Kalben, bei dem es wieder zum Anstieg kommt. Nach dem Abkalben sinkt die Resistenz bis zur sechsten Woche post partum auf die Norm des Tieres. DOJTSCHEW, 1956 (18) gibt an, daß bei Stuten im Moment der Ovulation minimale und maximale Resistenz deutlich erhöht sind, in der übrigen Brunst und in der Trächtigkeit dagegen nur sehr gering.

Von den Beziehungen innerer Organe zur Erythrozytenresistenz sind vor allem Mitteilungen über die Milz gemacht worden. Dabei wurden insbesondere die Folgen einer Splenektomie erörtert. Nach FRENCKELL und NEKLUDOW, 1928 (23) führt Milzexstirpation beim Hunde zu Hypercholesterinämie, die in 60% der Fälle die osmotische Resistenz erhöht. Beim Huhn hat, wie FRIEDL, 1931 (24) angibt, Splenektomie eine in den ersten acht Tagen post operationem stark zunehmende Resistenzsteigerung zur Folge. Dieselbe Operation verursacht nach STEPANOV, 1929 (84) beim Hunde Steigerung der Maximal- und gleichzeitige Verminderung der Minimalresistenz. Es kommt also zu Vergrößerung der Resistenzbreite nach beiden Seiten.

Auch nach der Entnahme unterliegt das Blut Einflüssen, die für die osmotische Resistenz der Erythrozyten von Bedeutung sind. Zunächst soll hier auf Sauerstoff- und Kohlensäure gehalt des zu untersuchenden Blutes eingegangen werden. Die Meinung, daß mit steigender Kohlen-

säurespannung im Blute die Resistenz der Zellen gegen hypotonische Salzlösungen abnimmt, wird im Schrifttum einheitlich vertreten, z.B. von TESCHENDORF, 1923 (91), KISTRUP, 1942 (40) und MOSER und KRAUSE, 1950 (57), die eine Resistenzminderung bis zu einem CO_2-Druck von 70 mm Hg feststellten. Sauerstoffreichtum ergibt höhere Resistenz. Das ist bei arteriellem Blut der Fall und kann bei venösem Blut mit Luftdurchperlung herbeigeführt werden. DARNIS, 1952 (15) fand auch beim Hunde, daß dessen arterielles Blut eine höhere Maximalresistenz hat. PFUND, 1920 (60), der osmotische Resistenzprüfungen an verschiedenen landwirtschaftlichen Nutztieren vorgenommen hat, empfiehlt zur Erzielung vergleichbarer Ergebnisse die einheitliche Verwendung venösen Blutes.

Von Bedeutung für die Resistenz der Erythrozyten ist auch die W a s s e r s t o f f i o n e n k o n z e n t r a t i o n des Mediums. Nach WADDELL, 1956 (95) sind gegen Alkalisierung des Milieus besonders die Hundeerythrozyten empfindlich. In diesem Zusammenhange sind die Empfehlungen von SIMMEL, 1923 (79) und WILBRANDT, 1940 (99), den hämolytischen Lösungen Puffergemische zuzusetzen, zu erwähnen. CREED, 1938 (12) gibt an, daß bei Blutverdünnung bis 1:25 die Plasmapufferwirkung ausreicht.

Um andererseits die Plasmawirkung auszuschalten sind oft gewaschene Erythrozyten für Resistenzprüfungen verwendet worden, so von DOMMA, 1927 (19), SASLOW, 1932 (78) und DARNIS, 1952 (15). Wie von verschiedenen Seiten angegeben wird, führt das W a s c h e n d e r Z e l l e n jedoch zu Verminderung ihrer Resistenz und wird dementsprechend als denaturierend abgelehnt, wie z.B. von SIMMEL, 1923 (79), DE VRIES, 1941 (94) und RADULOVIC, 1959 (67) (Resistenzprüfungen am Hund).

Die Zellresistenz ist weiter abhängig von der T e m p e r a t u r , der die Erythrozyten vor und während der Untersuchung ausgesetzt sind. Erwärmen des Blutes führt nach Angaben von DOEPP, 1934 (17), LINDENBAUM und STROIKOVA, 1934 (49) und ELLIS und ELLIS, 1950 (20) (Untersuchungen am Hund) zu Resistenzabnahme. SCHOBER, 1938 (77) führt an, daß bei Hunden nach Erhöhung der Körpertemperatur die osmotische Resistenz sinkt, ein Phänomen, das noch Stunden nach Normalisierung der Temperatur bestehen bleibt. Nach MAIER, 1950 (51)

und MATTHES, 1951 (54) soll vorherige Bebrütung des Blutes schwache Resistenzänderungen, vor allem Resistenzminderung, deutlicher werden lassen, besonders bei mechanischer Resistenzprüfung. Von SJÖSLIN, 1954 (80) wird Herabsetzung der osmotischen Resistenz nach Blutaufbewahrung in Kälte (+4°C) erwähnt. Er beobachtete dabei, daß die Erythrozyten - wohl durch Herabsetzung des Zellstoffwechsels - anschwellen. LUSENA, DYSON und ROSS, 1956 (50) fanden bei Untersuchungen von Schweineerythrozyten, daß Einfrieren und nachfolgendes Auftauen die Hämolysebereitschaft der Zellen vergrößert. Wie RADULOVIC, 1959 (67) mitteilt, führt Unterkühlung der Hunde vor der Blutentnahme zu einer - allerdings nicht signifikanten - Verminderung der osmotischen Erythrozytenresistenz.

Schließlich sind hier noch Angaben über Z u s ä t z e anzuführen, die die osmotische Resistenz der Erythrozyten verändern. Resistenzsteigernd wirken Dextrose (32 mg/100 ml Blut) nach ELLIS und ELLIS, 1950 (20) beim Hund, Rutin bei resistenzverminderten Erythrozyten nach ANDERS, 1956 (2), Purinriboside nach JAFFÉ, 1957 (36), Inosin nach JAFFÉ, 1958 (37) und hydrophile Kolloide (Albumin, Lecithin, Natriumoleat) nach SPRANGER, 1930 (82). Die Resistenz vermindern hydrophobe Kolloide (Triolein, Cholesterin, Cholesterinester) nach SPRANGER, 1930 (82), Saponin nach LEPESCHKIN, 1941 (46), Kalziumchlorid nach PONDER, 1953 (64) und - die mechanische Resistenz - Nitrite nach KÜNZER, 1954 (41).

5. Veränderungen der osmotischen Resistenz bei Krankheiten

Seit durch CHANEL, 1880 (9) und HAMBURGER, 1883 (29) die ersten Untersuchungen über die osmotische Widerstandsfähigkeit roter Blutkörperchen stattgefunden haben, ist im diesbezüglichen Schrifttum sowohl der Veterinär- als auch der Humanmedizin eine Fülle von Angaben über die Veränderung der Resistenz bei den verschiedensten Krankheiten veröffentlicht worden. Hier können nur einige der wichtigsten Ergebnisse berücksichtigt werden.

CHANEL, 1880 (9) hat mitgeteilt, daß die osmotische Resistenz menschlicher Erythrozyten bei S t a u u n g s i k t e r u s erhöht ist. Das ist in der Folge sowohl bestätigt, z.B. von SIMMEL, 1923 (79), als auch abgelehnt worden, z.B. von SCHMIDT, 1933 (76). Dagegen liegen bei h ä m o l y -

tischem Ikterus einheitliche Äußerungen für Resistenzverminderung vor, so von VON BOROS, 1960 (7) und von MAIER, 1950 (52). PLETSCHER, 1953 (61) gibt für hepatischen Ikterus beim Menschen erhöhte Resistenz an. Von LANDOIS-ROSEMANN, 1955 (43) wird Resistenzerhöhung beim Menschen bei verschiedenen Infektionskrankheiten und bei Magenkarzinom angeführt. Resistenzsteigerung bei Anämie wird mitgeteilt von SIMMEL, 1923 (79), CREED, 1938 (12) und DACIE und VAUGHAM, 1938 (14). Nach MAIER, 1950 (51) kommt es bei hämolytischen Anämien zu Resistenzverminderung. NAKAMURA und MIYAGAWA, 1930 (58) geben Resistenzverminderung während des Fiebers bei der Infektiösen Anämie des Pferdes an.

Erhöhungen der osmotischen Resistenz beim Pferde erwähnt WIBEAU, 1927 (98) bei Brustseuche, Blind- darm- und Grimmdarmverstopfung. Nach WIRTH, 1950 (105) kommt es bei dieser Tierart im akuten Krankheitsstadium zu einer Zunahme der osmotischen Resistenz, in chronischen Fällen dagegen - besonders bei Kachexie - zu Resistenzverminderung.

Aus Untersuchungen von Hunden ist folgendes bekannt geworden: PETRÁNYI, 1927 (59) hat festgestellt, daß Abmagerung zur Resistenzsteigerung der Erythrozyten führt und Gewichtszunahme zur Verminderung der osmotischen Resistenz. Anaphylaxie und Histaminschock gehen nach Angaben von RADULOVIC, 1959 (67) mit Verminderung der osmotischen Resistenz einher. SCHOLL, 1960 (78) hat bei seinen Untersuchungen am Hunde Verminderungen der Resistenz gefunden bei Urämie, Diabetes mellitus und Lymphadenose. Bei Erhöhungen der Resistenz waren akute Blutverluste vorausgegangen, die längere Zeit hindurch hochgradige Anämien zur Folge hatten.

Eigene Untersuchungen

A. Methodik

1. Gewinnung des Blutes

Für jede Untersuchung wurden 6-8 ml Venenblut mit einer weitlumigen Kanüle entnommen. Zur Verhinderung der Gerinnung wurde das Blut in einem Glasröhrchen aufgefangen, das eine Spur Heparin-Natrium enthielt. Unmittelbar nach der Füllung wurde das mit einem Gummistopfen verschlossene Röhrchen einige Male umgeschwenkt.

2. Resistenzversuch

In Anlehnung an das Verfahren von HOPPS und SHILDELER, 1947 (34) wurde bei der Resistenzuntersuchung folgendermaßen vorgegangen:

Einundzwanzig Glasröhrchen (120x8 mm) wurden mit je 5 ml NaCl-Lösung beschickt. Die Konzentration der Lösungen nahm, beginnend bei 0,64%, von Röhrchen zu Röhrchen um 0,02% ab, so daß das letzte Röhrchen 0,24%ige NaCl-Lösung enthielt. Jedem dieser Röhrchen wurde sodann 0,1 ml des heparinisierten Venenblutes zugefügt. Mischung des Inhaltes ist durch zweimaliges langsames Umkippen jedes durch einen Gummistopfen verschlossenen Glases erreicht worden. Bei Zimmertemperatur blieb die Serie eine halbe Stunde stehen. Danach wurde sie fünf Minuten lang bei 2000 U/min zentrifugiert. Die Grenzröhrchen, dasjenige mit beginnender und das mit kompletter Hämolyse, wurden bestimmt, indem optisch die Farbe der überstehenden Lösungen und die Bodensätze geprüft wurden. Vom Überstehenden eines jeden Röhrchens wurden nun, ohne Bodensatz aufzuwirbeln, 2 ml abpipettiert und in das entsprechende Röhrchen einer zweiten Serie gegeben. In dieser war jedes Röhrchen beschickt mit einer Lösung zur Transformation der Hämoglobinlösung von folgender Zusammensetzung: 5,0g Kaliumferricyanid, 1,25g Kaliumcyanid, 25,0g Natriumbikarbonat, gelöst und aufgefüllt mit destilliertem Wasser auf 1000 ml. Die Röhrchen wurden zur Durchmischung einzeln geschüttelt. Die Lichtextinktion jeder Lösung wurde im Elektrophotometer "Eppendorf", Filter Hg 546nm, bei einer Schichtdicke von 1 cm gemessen, wobei als Leerwert die Ver-

dünnung von 1 ml Transformationslösung mit 2 ml Aqua dest. verwendet wurde. Als 100%-Hämolyse-Wert galt die Extinktion der Lösung, die aus dem Röhrchen mit 0,24% NaCl stammte.

Für die Abmessung des Blutes und der verschiedenen Lösungen wurde je eine Pipette verwendet (für jede Serie von Röhrchen also vier Pipetten). Der daraus resultierende Fehler erwies sich als gering verglichen mit dem, der sich aus der Verwendung einer speziellen Pipette für jedes Röhrchen ergibt (Ungenauigkeit der Mensuren).

Die verschiedenen Salzlösungen und die Transformationslösung wurden nur einmal in der Menge von je einem Liter hergestellt und in gut verschlossenen Flaschen bei Zimmertemperatur dunkelstehend aufbewahrt. Von der Entnahme des Blutes bis zum Hämolyseversuch verging nicht mehr als eine Stunde, in der das Blut bei Zimmertemperatur stehengelassen wurde. Bis zu diesem Zeitpunkt war die Spontanhämolyse unbedeutend.

3. Graphische Darstellung

Die erhaltenen Extinktionswerte sind in einem Koordinatensystem gegen die NaCl-Konzentrationen aufgetragen worden. Die Punkte wurden fortlaufend verbunden, wodurch eine die osmotische Resistenz des betreffenden Blutes kennzeichnende S-förmige Kurve entstand. Sie stellt eine Summenkurve dar, die Ausdruck der Zusammensetzung des Blutes aus Zellen unterschiedlicher Resistenz ist (Abb. 1, S.23).

Von Vorteil für die Auswertung der Ergebnisse erwies sich des weiteren die Zeichnung einer Hämoglobinzuwachskurve. Dazu wurde die Extinktion des 0,24% NaCl-Röhrchens gleich 100% Hämoglobinaustritt gesetzt (=Vollhämolyse). Der Hämoglobinzuwachs in jedem Röhrchen wurde dadurch ermittelt, daß vom Hämoglobingehalt eines Röhrchens der des vorhergehenden (mit nächsthöherer Kochsalzkonzentration) subtrahiert wurde (Abb. 1, S.23).

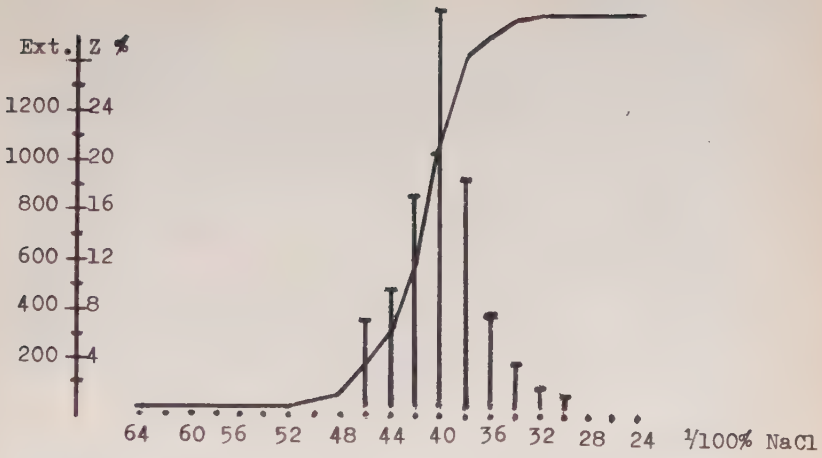

Abb.1

Beispiel aus Gruppe A (siehe S.). Ext.=Extinktion, Z=Hämoglobinzuwachs, I, II, III = Hämolysebereiche.

Optisch abgelesene Resistenzgrenzen zu diesem Versuch : 0,50%/0,34% NaCl, Resistenzbreite: 8 .

Werte zu Abb.1:

NaCl-Konz. in %	Ext.	% Hämogl.	Hämogl.-Zuwachs in %		
0,64	0004				
0,62	0000				
0,60	0000				
0,58	0001				
0,56	0002				
0,54	0003	0,2	0,2	I	
0,52	0009	0,6	0,4		
0,50	0023	1,4	0,8	1,4	
0,48	0045	2,8	1,4		
0,46	0160	10,0	7,2		
0,44	0315	19,7	9,7		
0,42	0590	36,9	17,2	II	
0,40	1100	68,8	31,9		
0,38	1400	87,5	18,7	86,3	
0,36	1500	94,9	7,4		
0,34	1570	98,1	3,2	III	
0,32	1590	99,3	1,2		
0,30	1600	100,0	0,7	12,5	
0,28	1600				
0,26	1600				
0,24	1600				

4. Merkmale der osmotischen Resistenz

a) Hämolysegrenzen

Als beginnende Hämolyse (beg.H.) wurde das Röhrchen mit der höchsten NaCl-Konzentration angegeben, in dem eine Anfärbung der überstehenden Lösung gerade erkennbar war. Das Röhrchen mit der höchsten NaCl-Konzentration, in dem kein gefärbter Bodensatz mehr zu erkennen war, ist als komplette Hämolyse (kpl.H.) bestimmt worden.

b) Resistenzbreite

Als Resistenzbreite (Br.) wurde die Anzahl der Röhrchen bezeichnet, über deren Konzentrationsgefälle sich die Hämolyse erstreckte, einschließlich der Grenzkonzentrationen (beg.H. und kpl.H.).

c) 50% Hämolyse-Wert

Das Lot von dem Punkte auf der Summenkurve, bei dem die Hälfte der Vollhämolyse erreicht ist, auf die Achse, die das Konzentrationsgefälle darstellt, ermöglichte die Ablesung des 50% Hämolyse-Wertes (50%).

d) Hämolyse-Bereiche

Um die in verschiedenen Konzentrationsbereichen ausgetretenen Hämoglobinmengen von Versuch zu Versuch vergleichen zu können, wurde das Konzentrationsgefälle zwischen den beiden Extremwerten, die für beg.H. und kpl.H. in den Versuchen gefunden wurden (beg.H.=0,60% und kpl.H.=0,24%), in drei annähernd gleichgroße Konzentrationsbereiche unterteilt, nämlich:

Bereich I Röhrchen 0,50 und höhere Konzentrationen,
Bereich II Röhrchen 0,48 - Röhrchen 0,38 und
Bereich III Röhrchen 0,36 und geringere Konzentrationen.

Die sich aus der Hämoglobinzuwachskurve eines Versuches für diese Bereiche ergebenden Hämoglobinmengen wurden - ausgedrückt in Prozent der Vollhämolyse - als I%, II% und III% bezeichnet.

5. Berechnung

Zum Vergleich der nach verschiedenen Gesichtspunkten gruppierten Ergebnisse dienten die arithmetischen Mittel-

werte $\left(\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^{n} x_i\right)$ und ihre mittleren Fehler $\left(s_{\bar{x}} = \pm\sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n(n-1)}}\right)$. Zur Prüfung der Signifikanz wurde der t-Test von STUDENT

$$\left(t = \frac{(\bar{x}' - \bar{x}'') \cdot \sqrt{\frac{n_1 \cdot n_2}{n_1 + n_2}}}{\sqrt{\frac{\sum (x_i' - \bar{x}')^2 + \sum (x_i'' - \bar{x}'')^2}{n_1 + n_2 - 2}}}\right)$$

verwendet.

6. Bestimmung des methodischen Fehlers

Um die Streuung der Methode zu bestimmen, wurden zwei Vierfach-Versuche am gleichen Hund im Abstand von achtzehn Tagen durchgeführt. Mittelwerte und mittlere Fehler der Mittelwerte sind in der folgenden Übersicht wiedergegeben:

Erster Vierfach-Versuch:

	beg.H.	kpl.H.	Br.	50%	I%	II%	III%
$\bar{x}$	48,00	34,00	8,0	40,40	1,20	76,00	22,78
$s_{\bar{x}}$	±0	±0	±0	±0,10	±0,26	±5,43	±2,31

Zweiter Vierfach-Versuch:

$\bar{x}$	50,00	36,00	8,00	41,70	1,73	83,95	14,30
$s_{\bar{x}}$	±0	±0	±0	±0,39	±0,43	±7,36	±7,56

Tab.1

(Die Kochsalzkonzentrationen sind in 1/100% NaCl angegeben.)

Diesen Versuchen ist zu entnehmen, daß der Fehler der Methode im Verhältnis zu der relativ groben Abstufung der Konzentrationen gering ist. Eine Veränderung um eine Konzentrationsstufe dürfte als wesentlich anzusehen sein.

B. Ermittlung der individuellen Schwankungsbreite

Zur Ermittlung der individuellen Schwankungen wurden vier Hunde je fünf- bis sechsmal innerhalb von vier Wochen und ein weiterer Hund fünfmal innerhalb von fünf Monaten untersucht. Die folgende Übersicht gibt die Ergebnisse wieder:

Untersuchungen innerhalb von vier Wochen:

Hund		beg.H.	kpl.H.	Br.	50%	I%	II%	III%
B 12	$\bar{x}$	55,0	40,0	8,5	47,7	25,52	72,68	1,80
	$s_{\bar{x}}$	±0,45	±0	±0,22	±0,53	±4,52	±4,30	±1,00
B 16	$\bar{x}$	54,8	40,0	8,4	47,9	23,58	74,72	1,70
	$s_{\bar{x}}$	±0,49	±0	±0,20	±0,17	±1,35	±1,18	±0,59
B 17	$\bar{x}$	55,2	40,0	8,6	48,7	36,30	63,52	0,18
	$s_{\bar{x}}$	±0,49	±0	±0,25	±0,52	±5,09	±5,12	±0,55
B 19	$\bar{x}$	55,6	40,0	8,8	48,2	31,56	67,54	0,90
	$s_{\bar{x}}$	±0,40	±0	±0,20	±0,26	±3,06	±3,21	±0,28

Untersuchungen innerhalb von fünf Monaten:

A 2	$\bar{x}$	53,2	36,4	9,4	43,6	9,70	83,28	7,02
	$s_{\bar{x}}$	±1,85	±1,16	±0,79	±1,40	±6,14	±5,12	±3,85

Tab.2

(Die Kochsalzkonzentrationen sind in %100% NaCl angegeben.)

Bei diesen Untersuchungen ergab sich, daß die Schwankung innerhalb von vier Wochen nicht über eine Konzentrationsstufe hinausging. Im größeren Untersuchungszeitraum (fünf Monate) waren auch die Schwankungen größer.

C. Hauptversuche

1. Verwendete Tiere

Für die Untersuchungen standen 26 Hunde zur Verfügung. Davon waren 17 Hunde klinisch gesund, die übrigen waren Patienten.

Zur Auswertung der Ergebnisse wurde eine weitere Unterteilung vorgenommen:

Gruppe A

Diese Gruppe bestand aus 9 Schäferhunden und Schäferhund-Bastarden weiblichen Geschlechts im Alter von 3 bis 9 Jahren, die im Institut für Veterinär-Pharmakologie für Versuche gehalten wurden. Fütterung und Haltung waren für alle Hunde dieser Gruppe gleich. Zur Zeit der Untersuchungen wurden sie zu anderen Zwecken nicht verwendet. Die einzelnen Hunde:

Hund	Rasse	Geschlecht	Alter	Gewicht
A 1	Schäferhd.-Bast.	weibl.	9 J.	22,0 kg
A 2	Schäferhd.-Bast.	weibl.	6 J.	23,0 kg
A 3	Schäferhd.	weibl.	6 J.	24,0 kg
A 4	Schäferhd.-Bast.	weibl.	3 J.	19,0 kg
A 5	Schäferhd.-Bast.	weibl.	3 J.	20,0 kg
A 7	Schäferhd.	weibl.	5 J.	26,0 kg
A 10	Schäferhd.	weibl.	3 J.	23,0 kg
A 11	Schäferhd.	weibl.	8 J.	33,0 kg
A 26	Schäferhd.	ovariekt.	6 J.	26,0 kg

Tab.3

(Gruppe A, erwachsene, klinisch gesunde Hunde)

Gruppe B

Bei dieser Gruppe handelte es sich um 8 Schäferhund-Bastarde eines Wurfes, etwa ein halbes Jahr alt, die als Versuchshunde in der Klinik für kleine Haustiere aufgezogen wurden. Auch diese Hunde standen unter gleichen Haltungs- und Fütterungsbedingungen (Junghunde-Gruppe).

Hund	Rasse	Geschlecht	Alter	Gewicht
B 12	Schäferhd.-Bast.	männl.	½ J.	18,5 kg
B 13	Schäferhd.-Bast.	weibl.	½ J.	13,5 kg
B 14	Schäferhd.-Bast.	männl.	½ J.	22,0 kg
B 15	Schäferhd.-Bast.	männl.	½ J.	22,0 kg
B 16	Schäferhd.-Bast.	männl.	½ J.	19,0 kg
B 17	Schäferhd.-Bast.	männl.	½ J.	18,0 kg
B 18	Schäferhd.-Bast.	weibl.	½ J.	15,0 kg
B 19	Schäferhd.-Bast.	weibl.	½ J.	14,0 kg

Tab.4

(Gruppe B, Junghunde)

Gruppe C

Zu dieser Gruppe gehörten 6 Patienten der Klinik für kleine Haustiere, die nach dem Hämoglobinwert ausgesondert worden waren. Es wurden nur Hunde berücksichtigt, die 14,0 g% Hämoglobin und weniger aufwiesen. (Anämie Gruppe)

Gruppe D

Die übrigen 3 Patienten hatten höhere Hämoglobinwerte. Folgende Übersicht umfaßt die Patienten der Gruppen C und D:

Hund	Rasse	Geschlecht	Alter	
C 6	Boxer	männl.	8 J.	Leukose
C 9	Scäferhd.	männl.	7 J.	Leberzirrhose
C 20	Schäferhd.	weibl.	12 J.	Leukose
C 21	Boxer	weibl.	7 J.	Leukose
C 22	Pudel	männl.	6 J.	Leukose
C 25	Foxterrier	männl.	12 J.	Anämie
D 8	Pudel	weibl.	7 J.	Leukose
D 23	Bastard	männl.	10 J.	abdom. Tumor
D 24	Setter	männl.	7 J.	Schwellg.d.mandibul. Lymphknoten

Tab.5

(Gruppe C und Gruppe D, Anämie-Hunde und sonstige Patienten)

2. Ergebnisse

Die Ergebnisse der Hauptversuche sind in den folgenden Übersichten zusammengestellt (Tab.6, Tab.7, Tab.8):

Ergebnisse Gruppe A

(klinisch gesunde Hunde, 3-9 Jahre alt, nüchtern)

Hund	beg.H.	kpl.H.	Br.	50%	I%	II%	III%
A 1	56	38	10	48,8	21,6	76,7	1,7
A 2	54	38	9	44,8	5,5	94,5	0
	58	40	10	48,5	34,0	66,0	0
	56	34	12	41,7	5,7	86,9	7,4
	48	34	8	40,6	1,5	77,5	21,0
	50	36	8	42,4	1,8	91,5	6,7
A 3	52	34	10	41,2	0,4	85,9	13,7
	54	36	10	45,0	10,4	86,7	2,9
A 4	50	30	11	39,2	0,9	44,7	54,4
	52	34	10	42,5	3,4	89,2	7,4
A 5	50	32	10	40,9	4,9	82,1	13,0
	54	30	13	39,2	7,5	54,6	37,9
A 7	54	34	11	42,8	3,3	88,4	8,3
	54	36	10	45,5	7,7	92,3	0
A 10	52	40	7	49,0	21,4	78,6	0
A 11	56	38	10	47,5	12,8	87,2	0
A 26	50	34	9	41,2	1,2	86,3	12,5
	50	34	9	40,2	0,8	76,0	23,2
$\bar{x}$	52,8	35,1	9,8	43,4	8,0	80,28	11,7
$S_{\bar{x}}$	0,65	0,69	0,33	0,78	2,15	2,8	3,07

Tab.6

(Die Kochsalzkonzentrationen sind in 1/100% NaCl angegeben.)

Ergebnisse Gruppe B

(klinisch gesunde Wurfgeschwister, ½ Jahr alt, nüchtern)

Hund	beg.H.	kpl.H.	Br.	50%	I%	II%	III%
B 12	54	40	8	46,8	17,3	76,5	6,2
	54	40	8	47,6	18,1	81,9	0
	54	40	8	47,6	24,0	74,2	1,8
	56	40	9	47,0	18,5	81,5	0
	56	40	9	49,6	46,2	53,8	0
	56	40	9	47,7	29,0	68,2	2,8
B 13	52	38	8	45,4	8,3	77,8	13,9
B 14	54	40	8	45,7	10,2	87,3	2,5
B 15	54	38	9	47,0	21,2	78,0	0,8
B 16	54	40	8	48,0	26,9	70,7	2,4
	54	40	8	48,4	23,5	75,6	0,9
	54	40	8	47,4	18,7	77,9	3,4
	56	40	9	47,8	24,0	74,2	1,8
	56	40	9	48,2	24,8	75,2	0
B 17	54	40	8	48,2	27,9	72,1	0
	56	40	9	48,5	32,6	67,4	0
	54	40	8	47,4	27,8	72,2	0
	56	40	9	50,6	55,3	44,7	0
	56	40	9	48,7	37,9	61,2	0,9
B 18	52	38	8	43,8	4,3	93,8	1,9
B 19	56	40	9	48,0	32,2	66,9	0,9
	54	40	8	48,0	27,9	71,2	0,9
	56	40	9	48,0	23,2	76,8	0
	56	40	9	49,3	41,8	57,3	0,9
	56	40	9	47,9	32,7	65,5	1,8
$\bar{x}$	54,8	39,8	8,5	47,7	26,2	72,0	1,8
$S_{\bar{x}}$	0,26	0,03	0,10	0,27	2,21	2,08	0,54

Tab.7

(Die Kochsalzkonzentrationen sind in ⅟100% NaCl angegeben.)

Ergebnisse Gruppe C

(Anämie-Hunde)

Hund	beg.H.	kpl.H.	Br.	50%	I%	II%	III%
C 6	60	34	14	45,3	8,7	85,6	5,7
C 9	36	24	8	29,4	2,2	23,3	74,5
C 20	54	34	11	43,8	5,7	82,2	12,1
C 21	54	34	11	43,2	7,5	88,6	3,9
	56	34	12	46,6	15,2	77,8	7,0
C 22	52	34	10	45,4	15,9	82,3	1,8
	54	36	10	45,7	14,4	80,2	5,4
C 25	46	30	9	37,9	1,0	48,0	51,0
$\bar{x}$	51,5	32,5	10,6	42,2	8,8	71,0	20,2
$S_{\bar{x}}$	2,62	1,35	0,66	2,06	2,07	8,15	12,8

Ergebnisse Gruppe D

(Sonstige Patienten)

Hund	beg.H.	kpl.H.	Br.	50%	I%	II%	III%
D 8	50	32	10	42,4	1,1	91,4	7,5
D 22	56	38	10	46,8	11,6	87,1	1,3
	56	38	10	46,2	6,6	91,6	1,8
D 23	56	42	8	48,9	33,6	64,3	2,1
D 24	46	30	9	37,0	0,5	37,2	62,3
$\bar{x}$	52,8	36,0	9,4	44,2	10,68	74,32	15,0
$S_{\bar{x}}$	2,06	2,19	0,40	2,10	6,07	10,53	11,88

Tab.8

(Die Kochsalzkonzentrationen sind in 1/100% NaCl angegeben.)

Beispiele für Resistenzversuche aus jeder Gruppe geben die Abbildungen wieder, und zwar: Abb.1 (S. 23) für Gruppe A, Abb.2 für Gruppe B und Abb.3 für Gruppe C.

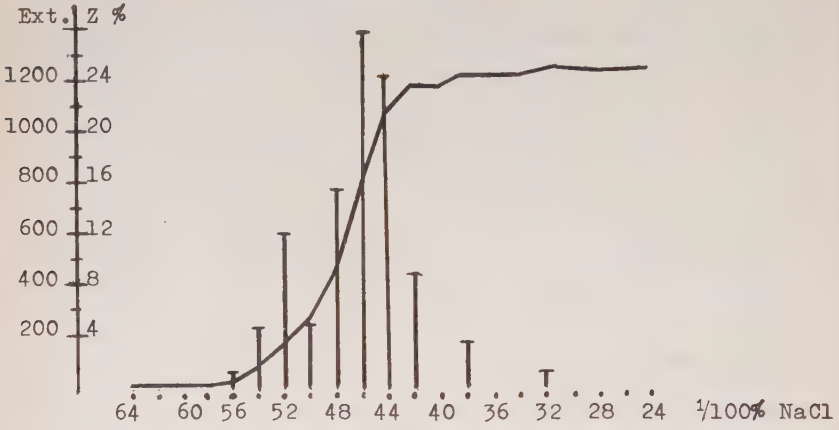

Abb.2

Beispiel aus Gruppe B (siehe S.27). Ext.=Extinktion, Z=Hämoglobinzuwachs, I, II, III = Hämolysebereiche.

Optisch abgelesene Resistenzgrenzen zu diesem Versuch: 0,54%/0,38% NaCl, Resistenzbreite: 8 .

Werte zu Abb.2:

NaCl-Konz. in %	Ext.	% Hämogl.	Hämogl.-Zuwachs in %	
0,64	0020	1,7		
0,62	0010	0,8		
0,60	0006	0,5		
0,58	0004	0,3		
0,56	0015	1,2	0,9	
0,54	0065	5,4	4,2	I
0,52	0205	17,4	11,6	
0,50	0260	21,5	4,5	21,2
0,48	0440	36,5	15,0	
0,46	0770	63,8	27,3	
0,44	1060	87,7	23,9	
0,42	1160	96,0	8,3	II
0,40	1160	96,0	0	
0,38	1200	99,2	3,2	78,0
0,36	1200	99,2	0	
0,34	1200	99,2	0	III
0,32	1220	100,0	0,8	0,8
0,30	1220			
0,28	1210			
0,26	1210			
0,24	1210			

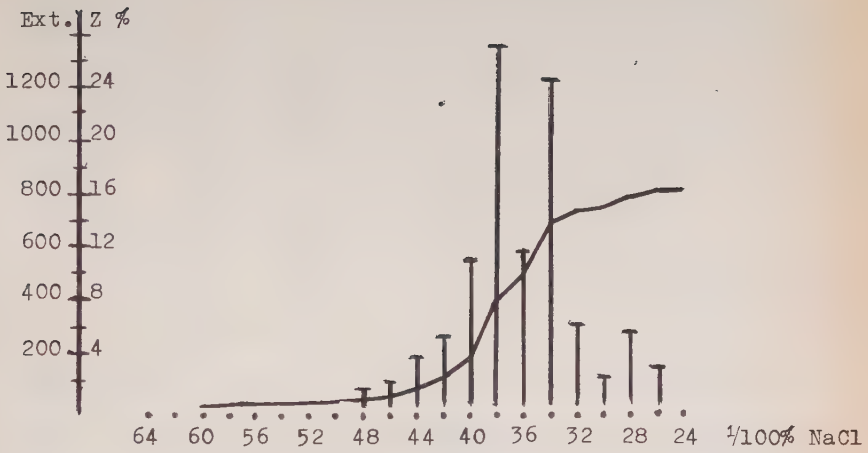

Abb.3

Beispiel aus Gruppe C (siehe S.28). Ext.=Extinktion, Z=Hämoglobinzuwachs, I, II, III = Hämolysebereiche.

Optisch abgelesene Resistenzgrenzen zu diesem Versuch: 0,46%/0,30% NaCl, Resistenzbreite: 8 .

Werte zu Abb.3:

NaCl-Konz. in %	Ext.	% Hämogl.	Hämogl.-Zuwachs in %	
0,64	0000			
0,62	0000			
0,60	0005	0,6		
0,58	0008	1,0		
0,56	0007	0,9		
0,54	0006	0,8		I
0,52	0011	1,4	0,6	
0,50	0014	1,8	0,4	1,0
0,48	0024	3,0	1,2	
0,46	0037	4,7	1,7	
0,44	0065	8,2	3,5	
0,42	0105	13,2	5,0	II
0,40	0175	22,0	8,8	
0,38	0390	49,0	27,0	48,0
0,36	0480	60,5	11,5	
0,34	0675	84,9	24,4	
0,32	0720	90,7	5,8	
0,30	0736	92,6	1,9	III
0,28	0775	97,5	4,9	
0,26	0795	99,2	2,5	51,0
0,24	0795			

D. Besprechung der Ergebnisse aus den Hauptversuchen

1. Beurteilung der Resistenz

Tabelle 9 enthält die Mittelwerte von den Resistenzmerkmalen der Gruppen A, B, und C:

	B	A	C
beg.H.	54,8	52,8	51,5
kpl.H.	39,8	35,1	32,5
Br.	8,5	9,8	10,6
50%	47,7	43,4	42,2
I%	26,2	8,0	8,8
II%	72,0	80,3	71,0
III%	1,8	11,7	20,2

Tab.9

(Die Kochsalzkonzentrationen sind in 1/100% NaCl angegeben.)

Signifikante Differenzen (statistische Sicherheit mindestens 95%) bestanden zwischen Gruppe A und Gruppe B sowie zwischen Gruppe B und Gruppe C bezüglich sämtlicher Merkmale mit Ausnahme des II%-Wertes, der nur zwischen Gruppe A und Gruppe B signifikant verschieden war.

Die Aufstellung zeigt, daß die Resistenz der Erythrozyten bei der Gruppe A zwischen der von B und der von C lag (beg.H., kpl.H., Br., 50%). In Gruppe B begann die Hämolyse früher und war auch bei höheren Konzentrationen vollendet. Ein erheblicher Teil der Erythrozyten war demnach wenig resistent. Die Gruppe C dagegen wies - zugleich mit der größten Resistenzbreite - eine Verschiebung zu den niedrigeren NaCl-Konzentrationen auf. Ein Teil der Erythrozyten war also resistenter als bei Gruppe A.

2. Vergleich mit anderen Befunden an den Erythrozyten

Jede Blutprobe, von der ein Teil für die Resistenzbestimmung verwendet wurde, ist daneben noch anderweitig hämatologisch untersucht worden*. Von diesen Bestimmungen sind in diesem Zusammenhang die folgenden von Interesse: Erythro-

*Alle in vorliegender Arbeit angeführten sonstigen Blutbefunde (Werte, die nicht aus dem Resistenzversuch stammen) wurden mir von Herrn Privatdozenten Dr. H. Niepage überlassen.

zytenzahl (R in Millionen/cmm Blut), Hämoglobinwert (Hämoglobin in g/100 ml Blut), Hämatokrit nach WINTROBE (Hkt in ml/100 ml Blut) und die Retikulozytenzahl (Rtc in ‰ der Erythrozyten). Aus den ersten drei Angaben wurden berechnet: Der mittlere Hämoglobingehalt des einzelnen Erythrozyten (Hb_E in $\gamma\gamma$), das mittlere Erythrozytenvolumen (V_E in μ^3) und die mittlere Hämoglobinkonzentration der Erythrozyten (MCHC in g Hämoglobin/100 ml Erythrozyten). Die für die Gruppen A, B und C als Mittelwerte erhaltenen Zahlen gibt die Tabelle 10 wieder:

	B	A	C
R	6,60	6,58	4,61
Hb	15,1	17,5	11,2
Hkt	47,4	53,9	35,9
Hb_E	$23,1 \pm 0,31$	$27,4 \pm 1,20$	$24,7 \pm 1,13$
V_E	$72,6 \pm 0,97$	$84,8 \pm 3,36$	$78,3 \pm 2,03$
MCHC	$31,4 \pm 0,12$	$31,1 \pm 0,59$	$31,7 \pm 0,72$
Rtc	$3,0 \pm 0,40$	$13,1 \pm 1,68$	$16,6 \pm 5,08$

Tab.10

Die Mittelwertsdifferenzen des V_E-Wertes waren für alle drei Gruppen signifikant. Die Mittelwerte der Retikulozytenzahl und des Hb_E-Wertes nur für die Differenzen zwischen B einerseits und A bzw. C andererseits. Die MCHC-Mittelwerte waren nicht wesentlich verschieden.

Die Gruppen A und B unterschieden sich in der Erythrozytenzahl nicht wesentlich. Die Junghundegruppe (B) hatte aber durchschnittlich weniger Hämoglobin und einen niedrigeren Hämatokrit als die Gruppe A. Dementsprechend waren die Erythrozyten bei den Junghunden im Durchschnitt kleiner und bei gleicher Hämoglobinkonzentration hämoglobinärmer als die der Hunde von Gruppe A.

Der Nachschub junger Zellen (Rtc) war bei den Junghunden am geringsten, bei der Anämie-Gruppe (C) am größten. Zugleich war bei der letzten Gruppe der Hämoglobinaustritt im Bereich III besonders groß.

E. Aderlaß-Versuch

Um den Zusammenhang zwischen osmotischer Resistenz und Blutregeneration zu prüfen, wurde noch ein Aderlaß-Versuch an einem Hund vorgenommen. Da ein erheblicher Blutentzug ein erythropoetischer Reiz ist, kann nach Blutverlust eine Zunahme des Anteils junger Zellen im Blute erwartet werden. Versuchstier war der mit A 26 bezeichnete Hund der Gruppe A (Tab.3, S.27). Während der Dauer des Versuches stand das Tier nicht unter Einfluß anderer Untersuchungen.

Vor dem Aderlaß wurden zwei Prüfungen im Abstand von drei Tagen durchgeführt. Nach Entzug von 15 ml Venenblut/kg (↓) wurde der Hund noch siebenmal untersucht (Abb.4, Tab.11 und Tab.12).

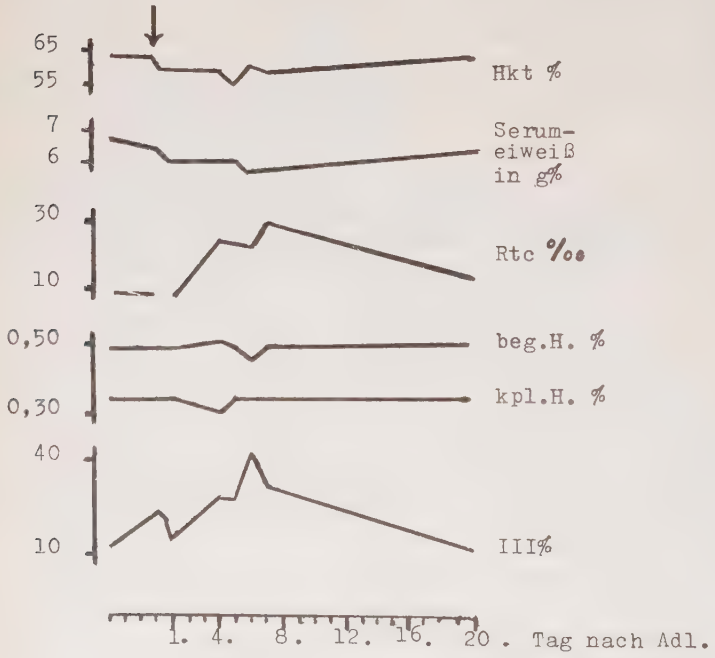

Abb.4
Graphische Darstellung zum Aderlaß-Versuch.

Ergebnisse Aderlaß-Versuch

	beg. H.	kpl. H.	Br.	50%	I%	II%	III%
vor Blutentzug							
3 Tage vor Aderlaß	50	34	9	41,2	1,2	86,3	12,5
unmittelbar vor Adl.	50	34	9	40,2	0,8	76,0	23,2
nach Blutentzug							
5 Std. nach Aderlaß	50	34	9	41,2	0	78,0	22,0
1 Tag nach Aderlaß	50	34	9	41,8	0,2	84,8	15,0
4 Tage nach Aderlaß	52	30	12	39,9	1,0	70,7	28,3
5 Tage nach Aderlaß	50	34	9	40,3	0,3	72,2	27,5
6 Tage nach Aderlaß	46	34	7	40,4	0,2	59,2	40,6
7 Tage nach Aderlaß	50	34	9	40,7	1,3	67,0	31,7
20 Tage nach Aderlaß	52	34	10	41,4	0,1	88,1	11,8

Tab.11

(Die Kochsalzkonzentrationen sind in 1/100% NaCl angegeben.)

Weitere Blutbefunde:

Untersuchg.	R	Hb	Hkt	Hb_E	V_E	MCHC	Rtc
vor Blutentzug							
3 Tage vor Adl.	11,94	21,4	63,0	18,0	52,7	29,3	8,0
unmittelb.vor Adl.	8,46	21,3	63,0	25,2	74,4	29,6	8,0
nach Blutentzug							
5 Std. nach Adl.	7,14	20,2	59,0	28,3	82,6	29,2	Wert fehlt
1 Tag nach Adl.	7,59	20,3	59,0	26,8	77,9	29,0	6,0
4 Tage nach Adl.	6,76	19,6	58,5	29,0	86,7	29,9	24,0
5 Tage nach Adl.	5,93	18,8	56,5	31,7	95,1	30,1	23,0
6 Tage nach Adl.	6,45	20,0	59,5	31,0	92,1	29,8	22,0
7 Tage nach Adl.	7,03	19,3	57,5	27,5	81,8	29,8	30,0
20 Tage nach Adl.	8,68	21,8	65,0	25,3	74,9	29,7	12,0

Tab.12

Die Entnahme von 15 ml Blut/kg war an den hämatologischen Werten (weitere Blutbefunde, Abb.4 und Tab.12) nach 5 Stunden deutlich: Hämatokrit und Serumeiweißgehalt waren abgesunken. Ein Einstrom von Flüssigkeit in die Blutbahn kann daher angenommen werden. Die Werte der Resistenzbestimmungen (Abb.4 und Tab.11) lagen bis zum Tage nach dem Aderlaß innerhalb der Schwankungen der Vorperiode. Am vierten Tage nach dem Aderlaß war die Retikulozytenzahl deutlich angestiegen. Hämatokrit und Serumeiweißgehalt veränderten sich vorläufig nicht weiter; die Resistenzmerkmale zeigten jetzt dagegen Veränderungen. Die Hämolysegrenzen waren - wenn auch nur geringfügig - nach beiden Seiten verschoben. Im Bereich III trat ein merklicher Zuwachs an Hämoglobin in Erscheinung, der sich mit weiterer Vergrößerung der Retikulozytenzahl noch steigerte. Bei der Untersuchung am 20. Tage nach dem Aderlaß zeigten alle Werte Tendenz zur Normalisierung.

Schlußfolgerungen

1. Eine Gruppe klinisch gesunder Hunde (A) lag in den geprüften Resistenzmerkmalen zwischen zwei anderen Gruppen von Hunden, von denen die eine Junghunde betraf (B), die andere Hunde, bei denen klinisch eine Anämie festgestellt worden war (C). Die G r u p p e A hatte einen mittleren Hämolysebeginn von 0,53% NaCl, einen Mittelwert für die komplette Hämolyse von 0,35% NaCl. Zum Vergleich der Ergebnisse bei der Gruppe A, die vermutlich der Norm näher liegen dürften als die der Gruppen B und C, mit den aus der Literatur verfügbaren Daten, dient folgende Übersicht, in der Mittelwerte und - soweit mitgeteilt - Extremwerte wiedergegeben sind:

	Hämolysebeginn	komplette Hämolyse
HACEK	0,56 ← 0,52 → 0,48	0,44 ← 0,41 → 0,38
SCHEUNERT u. TR.	0,44	0,33
ALBRITTON	0,45	0,35
SCHOLL	0,58 ← 0,52 → 0,48	0,44 ← 0,39 → 0,34
eigene Werte	0,58 ← 0,53 → 0,48	0,40 ← 0,35 → 0,30

Tab.13

(Zum Vergleich wurden Angaben der Minimal- bzw. Maximalresistenz ausgedrückt als beginnende bzw. komplette Hämolyse, indem die Konzentration jeweils um 0,02% NaCl erniedrigt wurde.)

Während SCHEUNERT u. TRAUTMANN, 1957 (73) und ALBRITTON, 1952 (1) die Mittelwerte aus den Ergebnissen zahlreicher Autoren mitteilen, stellen die Angaben von HACEK, 1935 (28) und SCHOLL, 1960 (78) eigene Resultate der Verfasser von je 20 klinisch gesunden Hunden dar.

Wie die Aufstellung zeigt, stimmt der Beginn der Hämolyse bei HACEK und SCHOLL mit den eigenen Werten nahezu überein. Die Mittelwerte nach SCHEUNERT u. TRAUTMANN und ALBRITTON sind dagegen niedriger. Bezüglich der kompletten Hämolyse liegen die eigenen Angaben unter denen von HACEK und SCHOLL und nähern sich den Werten von SCHEUNERT u. TRAUTMANN und ALBRITTON. Über die Gründe dieser Differenzen läßt sich man-

gels Mitteilungen über weitere hämatologische Werte bei den verwendeten Hunden nichts aussagen. Es scheint jedoch bemerkenswert, daß der Bereich II, der empirisch durch Dreiteilung der Variationsbreite gewonnen wurde, mit der Begrenzung 0,48%/0,38%, sich etwa in der Mitte zwischen den Mittelwerten der Literatur hält. Das ist der Konzentrationsbereich, in dem die Summenkurve steil verläuft, der stets den größten Zuwachs an Hämoglobin aufweist.

2. Die Untersuchungen an den Hunden der G r u p p e B ergaben mit beg.H. bei durchschnittlich 0,55% und kpl.H. bei 0,40% Werte, die noch im Streuungsbereich der Gruppe A bzw. im Normbereich der Literaturangaben liegen. Trotzdem waren diese Mittelwerte von denen der Gruppe A signifikant verschieden. Der hohe Prozentgehalt an ausgetretenem Hämoglobin im Bereich I zeigt, daß durchschnittlich ein Viertel der Erythrozyten bei den Junghunden der Gruppe B wenig resistent gegen hypotonische NaCl-Lösung war (I%, Tab.7, S.30). Demgegenüber war der Anteil besonders resistenter Erythrozyten (III%) bei diesen Hunden sehr gering. Das Konzentrationsgefälle des Hämolyseablaufes (Br.) war dabei kleiner als in den anderen Gruppen. Gegenüber der Gruppe A hatten die Junghunde bei annähernd gleicher Zahl von Erythrozyten/cmm niedrigere Hämoglobin- und Hämatokritwerte. Die daraus berechneten Eigenschaften eines "Durchschnitts-Erythrozyten" zeigen, daß die Erythrozyten bei diesen Hunden zum Teil kleiner und hämoglobinärmer waren. Es kann angenommen werden, daß diese Eigenschaften in Beziehung zu der geringen osmotischen Resistenz stehen. Die Retikulozytenzahl war bei den Junghunden niedrig. Dieser Befund steht im Einklang mit dem geringen Auftreten von Hämoglobin im Konzentrationsbereich III. Die auffallend niedrige Streuung der Wurfgeschwister B (Tab.7, S.30) beruht möglicherweise auf ihrer Verwandtschaft.

3. Demgegenüber war die Streuung in der G r u p p e C besonders groß (Tab.8, S.31). Ein anämisches Blutbild war den Hunden dieser Gruppe gemeinsam. Die große Streuung bedeutet demnach, daß eine Anämie mit sehr wechselnden Befunden bezüglich der osmotischen Resistenz einhergehen kann. Das gibt einen Hinweis auf die Möglichkeit, Anämien unter dem Gesichtspunkt der osmotischen Resistenz näher zu kennzeichnen.

Die Hämolyse erstreckte sich in Gruppe C im allgemeinen über ein größeres Konzentrationsgefälle als in den übrigen Gruppen: Neben wenigresistenten Erythrozyten kamen auch sehr resistente Zellen vor. Das wird vor allem erkennbar an dem hohen Mittelwert für den Bereich III. Durchschnittlich ein Fünftel der Erythrozyten der anämischen Hunde wurde erst im niedrigen Konzentrationsbereich hämolytisch. Da zugleich in der Gruppe C die Retikulozytenzahl durchschnittlich am höchsten lag, ist mit großer Wahrscheinlichkeit dieser Zelltyp als besonders widerstandsfähig gegen hypotonische Kochsalzlösungen anzusehen. Allerdings reicht die geringe absolute Menge an Retikulozyten nicht aus, um den Hämoglobinzuwachs im Bereich III zu erklären. Es ist anzunehmen, daß die bei Anämien ebenfalls häufig auftretenden unreifen Erythrozyten ohne Retikulierung wesentlich mit dazu beitragen.

4. Der Einfluß der Blutneubildung auf den Ausfall des Resistenzversuches wird deutlich sichtbar bei dem Hund A 26 im A d e r l a ß - V e r s u c h . Mit der Retikulozytenzahl stieg auch der Hämoglobingehalt im Bereich III. Dabei waren in diesem Fall die Resistenzgrenzen nur unwesentlich oder gar nicht verschoben, ein Hinweis darauf, daß quantitative Durchführung des Resistenzversuches Vorteile gegenüber der klinisch üblichen qualitativen Bestimmung der Resistenzgrenzen bringt.

Zusammenfassung

1. An heparinisiertem Venenblut von 26 Hunden wurden 69 quantitative Resistenzbestimmungen durchgeführt . Es wurden in 21 Röhrchen abgestufter NaCl-Konzentrationen (0,64%-0,24%, Abstufung 0,02%) je 0,1 ml Blut gegeben. Nach Ablesung der Resistenzgrenzen (beginnende Hämolyse, komplette Hämolyse) und der Resistenzbreite wurde in jedem Röhrchen die durch Hämolyse freigewordene Hämoglobinmenge bestimmt. Die Meßergebnisse eines Versuches wurden dargestellt als Summen- und Zuwachskurve des Hämoglobinaustritts. Dadurch sind als weitere Kriterien der Hämolyse die prozentuale Hämoglobinmenge in bestimmten Konzentrationsbereichen (I,II,III) und die NaCl-Konzentration, bei der 50% der Vollhämolyse erreicht sind, gewonnen worden.

2. Die Merkmale der Hämolyse wurden an drei Versuchsgruppen verglichen: A = 9 klinisch gesunde Hunde im Alter von 3-9 Jahren, B = 8 Wurfgeschwister, ein halbes Jahr alt, C = 6 Patienten mit Anämie. Im Mittel lagen die Resistenzgrenzen für Gruppe A bei 0,53% und 0,35% NaCl. Bei Konzentrationen von 0,50% und höher (I) waren 0,8% des Hämoglobins ausgetreten, bei Konzentrationen von 0,36% und niedriger (III) 11,7%. Demgegenüber zeigte die Gruppe B eine geringere Resistenz der Erythrozyten (0,55/0,40; I=26,2%, III=1,8%). In Gruppe C erwies sich ein Teil der Erythrozyten als besonders resistent (0,52/0,33; I=8,8%, III=20,2%).

3. In einem Aderlaß-Versuch (Blutentzug: 15 ml/kg) veränderten sich die Resistenzgrenzen nur unwesentlich, während am vierten Tage nach dem Aderlaß eine deutliche Zunahme der Hämoglobinmenge im Konzentrationsbereich III auftrat.

4. Ein Vergleich der Resistenzwerte mit anderen an den Erythrozyten erhobenen Befunden zeigte, daß in Gruppe B (niedrige Resistenz) die Erythrozyten durchschnittlich ein kleineres Volumen und weniger Hämoglobin hatten. Die größere Resistenz in Gruppe C und nach dem Aderlaß (Hämoglobinzuwachs im Bereich III) ging einher mit einer höheren Retikulozytenzahl.

Schrifttumsnachweis

1. Albritton,E.C.: Standard values in blood. Philadelphia u.London: Saunders 1952

2. Anders, G.: Untersuchungen zur Beeinflussung der osmotischen Resistenz der Erythrozyten und der Urethanhämolyse durch Rutin. Zbl. ges. inn. Med. 11, 1081-1085 (1956)

3. Beránek, Z.: Studie über osmotische Resistenz der Reticulocyten. Čas. lék. česk., S.779-782 (1939) Ref.: Ber. Physiol. 122, 73-74 (1941)

4. Beránek, Z.: Sur la résistance osmotique des reticulocytes. Compt.rend.Soc.biol.,Paris 132,22-24 (1939 Ref.: Ber. Physiol. 118, 423 (1940)

5. Betke, K. u. Kleihauer,E.: Experimentelle Beladung von Erythrocyten-Stromata mit Hämoglobin. Ein Beitrag zur Frage der Reversion der Hämolyse. Klin. Wschr. 34, 101-102 (1956)

6. Bornemann, K., Knobloch, H.: Zur Frage der osmotischen Resistenzprüfung der Erythrozyten als biologischer Altersindex. Zschr. Altersforsch., 12, 1-5 (1958)

7. v.Boros,J.u. v.Boros,B.: Lehrbuch der klinischen Hämatologie. 4. Auflage München-Gräfelfing: Werk-Verl. Dr. Edmund Banaschewski 1960

8. Braun, E.: Die osmotische Hämolyse der roten Blutkörperchen während der Brunst und Trächtigkeit des Rindes. Wien, Vet.-med. Diss. 1925

9. Chanel,L.: Recherches sur la résistance des hématies. Lyon, Med. Diss. 1880

10. Cohnreich, E.: Die Schriftprobenmethode. Eine Probe zur raschen Ermittlung der osmotischen Erythrozytenresistenz. Zschr. klin. Med. 104, 1-2 (1926)

11. Constanzo,R.M.: Über die verschiedene Resistenz der roten Blutkörperchen in Kochsalzlösung vor und nach Aderlaß. Nuova vet. 17,27-30 u. 50-61 (1939) Ref.: Jber. Vet.-Med. 65, 298 (1939)

12. Creed, E.: The estimation of the fragility of red blood corpuscles. J. Path. Bact. 46, 331-340 (1938) Ref.: Jber. Vet.-Med. 63, 507 (1938)

13. Cruz,W.O.u. Junqueira,P.C.: Resistance of reticulocytes and young erythrocytes to the action of specific hemolytic serum. Ref.: Kongr. zbl. inn. Med. 141,183(1953)

14. Dacie,J.V.u. Vaugham,J.M.: The fragility of the red blood cells: Its measurements and significance. J. Path. Bact. 46, 341-356 (1938)

15. Darnis, L.: La resistance globulaire chez la chien. Paris, Vet.-med. Diss. 1952

16. Davis, W.M., Bigelow, J.D.u. Alpen, E.L.: Changes in red cell volume and osmotic fragility of erythrocytes in the rat following acut blood loss. Amer. J. Physiol. 178, 17-22 (1954)

17. Doepp, M.: Die osmotische Resistenz der Erythrozyten im konservierten Blut. Dtsch. Zschr. Chir. 243, 736-740 (1934)

18. Dojtschew, St.: Veränderungen der osmotischen Resistenz der Erythrozyten bei brünstigen Stuten. Naučni trudove, Ser. Životn. i veterinarno.(Sofia). 1, 37-44 (1956)

19. Domma, K.: Bestimmung der Resistenz der roten Blutkörperchen des Rindes gegen verschiedene Salzlösungen. Wien, Vet.-med. Diss. 1926

20 Ellis, M.M. u. Ellis, M.D.: Hemolysis of erythrocytes incubated in salines. Proc.Soc.Exper.Biol.Med. 74, 251-254 (1950)

21. Fiaschi, E. u. Bedini, S.: La resistenza globulare osmotica del sangue midollare e periferico nei soggetti normali. Arch. sci. med. 69, 429-446 (1940) Ref.: Ber. Physiol. 121, 67 (1940)

22. Frenckell,G.: Über den Einfluß der Milz und der Leber auf die Resistenz der Erythrozyten. Zschr. exper. Med. 54, 631-641 (1927)

23. Frenckell,G.u. Nekludow,V.N.: Über den Zusammenhang zwischen den Resistenzschwankungen der Erythrozyten und dem Cholesteringehalt des Blutes unter dem Einfluß der Splenektomie. Pflügers Arch. Physiol. 220,356-360 (1928)

24. Friedl, A.: Über Einfluß von Kochsalzlösungen verschiedener Konzentration auf die Resistenz der Erythrozyten des Hühnerblutes vor und nach Splenektomie. Wien, Vet.-med. Diss. 1931

25. Gerbstädt,H.: Die Bedeutung der osmotischen Resistenzkurve der Erythrozyten.(Vortr.Sept.1952) 1. Teil: Ref.:Ber.Physiol.154,S.264(1953) 2. Teil: Zbl. ges. Biol.105,301-312(1952)

26. Gerbstädt,H.u. Schmerso,R.: Zur Frage der partiellen und totalen Hämolyse. Zschr. Biol. 106, 63-70 (1954)

27. Günther, W.H.: Über die Hämolyse roter Blutkörperchen. Virchows Arch. path. Anat. 308,S.322(1941)

28. Hacek, E.: Die Blutkörperchenresistenz bei Haustieren. Wien, Vet.-med. Diss. 1935

29. Hamburger,H.J.: Arch.f.Anat.u.Physiol.,Physiol.Abt.(1883) zitiert nach Petrányi,G. (siehe Nr.59)

30. Handbuch der gesamten Hämatologie.Hrsg. v. Heilmeyer,L. u. Hittmair,A. Bd.2 München, Berlin: Verlag Urban & Schwarzenberg 1960

31. Hoffman,J.F.: The hemolytic volume of human erythrocytes. J.Cellul.Comp.Physiol.,51,405-414(1958)

32. Hoffman,J.F.: On the relationship of certain erythrocyte characteristics to their physiological age. J.Cellul.Comp.Physiol.,51,415-423(1958)

33. Hoppe-Seyler,F. u.Thierfelder,H.: Handbuch der physiologisch-und pathologisch-chemischen Analyse.10.Aufl.Bd.2. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Verl. Springer 1955

34. Hopps, H.C. u. Shildeler,A.M.: A quantitative method for determination of fragility of erythrocytes. Amer. J.Clin.Path. 17,418-421 (1947)

35. Jacobs,M.H., Stewart,D.R., Brown,W.J. u. Kimmelmann,L.J.: Improved method for detection of osmotic abnormalities of erythrocytes. J. Med. Sc. 217, 47-52 (1949)

36. Jaffé, E.R.: The effects of nucleosides on the resistance of normal human erythrocytes to osmotic lysis. J. Clin. Invest, 36,1498-1507 (1957)

37. Jaffé, E.R.: The relationship of the age of rabbit erythrocytes to the effects of inosine on their osmotic resistance. J. Clin. Invest, 37, 1293-1297 (1958)

38. Jung, F.: Strukturprobleme am roten Blutkörperchen. Naturwissenschaften 37, 229-233 (1950)

39. Jung, F.: Über reversible und partielle Hämolyse. Arch.exper.Path.Pharmak.215, S.568(1952)

40. Kistrup, J.: Über den Einfluß von Sauerstoff und Kohlensäure auf die Resistenz der roten Blutkörperchen. Wien, Vet.-med. Diss. 1942

41. Künzer, W.: Untersuchungen zur Frage des Zellschadens an nitritvergifteten Erythrozyten. Zbl. exper. Med. 124, 465-470 (1954)

42. Kvapil, K.: Über die Minimal- und Maximalresistenz der roten Blutkörperchen während der alimentären Hyperglykämie beim Hund. Wien, Vet.-med. Diss. 1941

43. Landois, L. u. Rosemann, R.: Physiologie des Menschen. 27. Aufl. München, Berlin: Verlag Urban & Schwarzenberg 1955

44. Lang, G.: Über die Resistenz der rothen Blutkörperchen gegen hypoisotonische NaCl-Lösungen bei Magenkrebs. Zschr. klin. Med. 47, 153-181 (1902)

45. Latta, H.: The surface of the mammalian erythrocyte. Blood 7, 508-521 (1952)

46. Lepeschkin,W.W.: Schädigung der roten Blutkörperchen als Vorstadium der Hämolyse. Beitrag zur Kenntnis des Hämolysemechanismus. Fol. haemat. 65, 291-302 (1941)

47. Lindemann, B.: Die Dissoziationstheorie der osmotischen Hämolyse. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exper. Path. 206, 197-219 (1949)

48. Lindemann, B.: Alles- oder Nichts- Gesetz oder partielle Hämolyse? Naunyn-Schmiedebergs Arch. exper. Path. 206, 615-618 (1949)

49. Lindenbaum,J. u. Stroikova,: Laboratoriumsuntersuchungen über die Entstehungsbedingungen der Hämolyse im konservierten Blut. Dtsch.Zschr.Chir. 243,727-735 (1934)

50. Lusena, C.V.u. Ross, J.M.: Effect of rate of ice crystal on hemolysis of erythrocytes. Arch.Biochem.Biophys.65,534-544 (1956)

51. Maier, C.: Die klinische Bedeutung der osmotischen und mechanischen Inkubationsresistenz. Sang. 21, 251-254 (1950)

52. Maier, C.: Hämolyse und hämolytische Krankheiten. Bern: Verl. Huber 1950

53. Marks,P.A. u. Johnson,A.B.: Relationship between the age of human erythrocytes and their osmotic resistance: A basis for separating young and old erythrocytes. J. Clin. Invest. 37, 1542-1548 (1958)

54. Matthes, M.: Über die mechanische Resistenz der Erythrozyten. Fol. haemat., 70, 193-197 (1951)

55. Matthes, M.: Die osmotische Resistenz der Erythrozyten. in: Handbuch d.ges.Hämatologie.Bd.2 (s.Nr. 30)

56. Mond, R.: Über partielle Hämolyse. Pflügers Arch.Physiol.217,308-312(1927)

57. Moser, P. u. Krause, P.: Über die Abhängigkeit der osmotischen Resistenz menschlicher roter Blutzellen von der Gasbindung. Zschr. klin.Med. 146, 218-223 (1950)

58. Nakamura,N.u. Miyagawa,F.: Über die Resistenz der roten Blutkörperchen bei der ansteckenden Anämie der Pferde. Mitt. aus dem Regierungsinstit. f.Tierseuchenforsch.13,99 (1930)(Japan) Ref.:Jber.Vet.-Med.50,1059 (1931)

59. Petrányi, G.: Über die biochemischen Zusammenhänge zwischen Körperzustand, Ernährung und Resistenz der roten Blutzellen.
Biochem. Zschr. 186, 419 (1927)

60. Pfund, R.: Resistenzprüfungen an Erythrozyten gesunder und kranker Haustiere.
Leipzig, Vet.-med. Diss. 1920

61. Pletscher, A.: Über Erythrozytenresistenz bei hepatischem Ikterus.
Schweiz. med. Wschr. 83, 1229 (1953)

62. Ponder, E.: Hemolysis and related phenomena.
New York: Verl. Grune & Stratton 1948

63. Ponder, E., Bessis, M. u. Bricka, M.: Répartition de l'hemoglobine en fonction de la forme disque on sphére des erythrocytes.
Compt.rend.Acad.sci,Paris 235,96-97(1952)

64. Ponder, E.: Volume changes, ion exchanges, and fragilities of human red cells in solutions of the chlorides of the alkaline earthes.
J.Gen.Physiol. 36, 767-775 (1953)

65. Prankerd, T.A.J.: The ageing of red cells.
J. Physiol. 143, 325-331 (1958)

66. Provenzale, L.: Il tasso idremico plasmatico e globulare nell'nomo sano a digiuno.(Der Wassergehalt des Plasmas und der Blutkörperchen beim gesunden nüchternen Menschen.)
Fisiol. e med. 12, 293-298 (1941)
Ref.: Ber.Physiol.129, 176-177 (1942)

67. Radulovic, J.M.: The influence of different factors on the osmotic resistance of erythrocytes.
16.Internat.Tierärztl.Kongreß,Madrid,1959
Abhandlgen. Bd. 2, 43-44 (1959)

68. Relwicz, A.L.: Der Einfluß der körperlichen Arbeit auf die osmotische Resistenz der roten Blutkörperchen.
Pflügers Arch. Physiol. 242,35-48 (1939)

69. Roche, G.: Osmotische und mechanische Resistenz der roten Blutkörperchen bei Haussäugetieren.
(Rd., Ziege, Pfd., Schw., Hd., Kalb)
Gießen, Vet.-med. Diss. 1954

70. Ruhenstroth-Bauer, G. u. Schmidt, K.: Beitrag zur Frage der Dicke von Erythrocytenmembranen unter physiologischen Bedingungen.
Pflügers Arch. Physiol. 259,207-211(1954)

71. Saslow, G.: The effect of washing upon the resistance of erythrocytes to hypotonic solutions.
J. Physiol. 74, 262-270 (1932)

72. Schatzmann, H.J.: in:Hoppe-Seyler, F. u. Thierfelder, H. Handbuch der physiologisch- und pathologisch-chemischen Analyse.10.Aufl.Bd.2 S.23-24 (siehe Nr. 33)

73. Scheunert, A. u. Trautmann, A.: Lehrbuch der Veterinärphysiologie. 4. Aufl. Berlin: Verl. Parey 1957

74. Schilling, V.: Die Morphologie der Erythrocyten. Fol. haemat. 73, 349-398 (1956)

75. Schlomka, G.u. Christiani, H.: Untersuchungen über Einflüsse des Lebensalters auf die menschlichen Erythrozyten. I.Mitt.: über das Verhalten der mechanischen Erythrozytenresistenz in den verschiedenen Lebensaltern. Zschr. Altersforsch. 11, 121 (1958)

76. Schmidt, H.W.: Über den Einfluß von Antiprothrombin auf die Resistenz der Erythrozyten. Zbl. exper. Med. 92, 351-360 (1933)

77. Schober, F.: Über die Resistenz der roten Blutkörperchen des Hundes nach großen Aderlässen und bei erhöhter Körpertemperatur. Wien, Vet.-med. Diss. 1937

78. Scholl, A.: Die osmotische Resistenz der Erythrozyten bei verschiedenen Krankheiten des Hundes. Gießen, Vet.-med. Diss. 1960

79. Simmel, H.: Die osmotische Resistenz der Erythrozyten. Dtsch.Arch.klin.Med.142, 252-265 (1923)

80. Sjöslin, S.: The resistance of red cells in vitro. Acta paediatr. 43, Suppl. 98 (1954)

81. Snapper, J.: Vergleichende Untersuchungen über junge und alte rote Blutkörperchen. Biochem.Zschr. 43, 256-265 (1912)

82. Spranger, W.: Permeabilitätsstudien. Biochem. Zschr., S.218, 221 (1930)

83. Sserafimow, B.N.: Einfluß des Gebirgsaufenthaltes auf die Resistenz menschlicher Erythrozyten. Fol. haemat. 54, 261-267 (1936)

84. Stepanov, E.: Zur Frage über den Einfluß der Exstirpation der Milz auf die osmotische Widerstandsfähigkeit der Erythrozyten. Žurnal naučnoj i prakt. ved.med. 10, H. 3, 13-15 (1928)

85. Stephens, J.G.: Surface and fragility differences between mature and immature red cells. J. Physiol. 99, 30-48 (1940)

86. Stewart, W.B.: Age as affecting the osmotic and mechanical fragility of dog erythrocytes tagged with radioactive iron. J. Exper. Med. 91, 147-159 (1950)

87. Stieger, G.: Über die Wirkung von Blut und Eisen bei der Aderlaßanämie des Hundes. Naunyn-Schmiedebergs Arch.exper.Path. 137, 269-304 (1928)

88. Swjatskaja,A.: Experimentelle Untersuchungen über Erythropoese. II. Mitt. Zschr.exper.Med. 52, 150-159 (1926)

89. Takagi, T.: Die normale Beschaffenheit des Blutes und der Milz beim neugeborenen Hunde. 1.Teil:Resistenz der roten Blutkörperchen. Fol. haemat. 28, 113-114 (1923)

90. Tanno, T. u. Saito, G.: Physiological studies on the cell membrane.I. Relation between colloidal structure of erythrocyte membrane and salt composition in the media. Yokohama Med. Bull. 2, 118-127 (1951)

91. Teschendorf,W.: Beiträge zur Kenntnis der osmotischen Erythrozytenresistenz. Fol. haemat. 28, 87-94 (1923)

92. Thömer, W.: Über Zellelemente des Blutes im Trainingszustand. Arb. Physiol. Laborat. Würzburg 2, 116-128 (1930)

93. de Vries,S.J.: Die Bestimmung des osmotischen Widerstandes der Erythrozyten. Ned. tschr. geneesk., S.4178-4188(1941)

94. de Vries,S.J.: The osmotic resistance of erythrcytes. Acta brevia Néerl. physiol. pharmacol. microbiol. 11, 167-172 (1941)

95. Waddell.W.J.: Lysis of dog erythrocytes in mildly alkaline isotonic media. Amer. J. Physiol. 186, 339-342 (1956)

96. Waugh, D.F.: The ultrastructure of the envelope of mammalian erythrocytes. Ann.N.Y.Acad.Sci.50,835-853 (1950)

97. Weber, E.: Grundriß der biologischen Statistik. 2. Aufl. Jena: Verl. Fischer 1956

98. Wibeau, E.: Die osmotische Resistenz der Erythrozyten bei einigen Krankheiten des Pferdes. Berlin, Vet.-med. Diss. 1927

99. Wilbrandt,W.: Die Abhängigkeit der Ionenpermeabilität der Erythrozyten vom glykolytischen Stoffwechsel. Pflügers Arch.Physiol.243,519-536(1940)

100. Wilbrandt,W.: Folgt die Hämolyse dem Alles oder Nichts-Gesetz? Experientia 1, 91 (1945)

101. Wilbrandt,W.: Hämolysemechanismen. Schweiz.med.Wschr. 83, 1023-1027 (1953)

102. Wilbrandt,W.: in: Hoppe-Seyler,F. u. Thierfelder, H. Handbuch der physiologisch-und pathologischchemischen Analyse. 10. Aufl. Bd.2 S.50-71 (siehe Nr. 33)

103. Williams,F.T., Fordham III, Christopher,C., Hollander jr.,W. u.Welt,L.G.: A study of the osmotic behavior of the human erythrocyte. J.Clin.Invest. 38, 1587-1598 (1959)

104. Winkler,K.C.u. Bungenberg de Jong, H.G.: Structure of the erythrocyte-membrane. Teil 1-4. Arch.néerl.physiol.25, 431-508 (1941)

105. Wirth, D.: Grundlagen einer klinischen Hämatologie der Haustiere. 2. Aufl. Wien,Innsbruck:Verl.Urban & Schwarzenberg 1950

106. Wolpers,C. u. Zwickau,K.: Zur Frage der Erythrozytenmembran. Fol. haemat. 66, 211-221 (1942)

Am Schlusse danke ich Herrn Prof. Dr. L. F. Müller für die Anregung zu dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Privatdozenten Dr. H. Niepage für die jederzeit hilfsbereit gewährte Unterstützung, vor allem für viele wertvolle Ratschläge.

Dem Institut für Veterinär-Pharmakologie, kommissarischer Direktor: Prof. Dr. Dr. Dr. G. Schützler, danke ich für die Bereitstellung der Hunde zu den Untersuchungen.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft wird für die Unterstützung mit Sachmitteln gedankt.